الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية وزارة التطيم العالى و البحت العلمى

République Algérienne Démocratique et Populaire Ministère de l'Enseignement Supérieur et de La Recherche Scientifique

Université de Jijel

Faculté des Sciences de la Nature et de La vie

Département de Biologie Moléculaire et Cellulaire



جامعة جيجل

كلية علوم الطبيعة والحياة

قسم البيولوجيا الجزيئية والخلوية

Mémoire De Fin D'études Pour L'obtention Du Diplôme Des Etudes Supérieures en Biologie

حامعة محمد الصديق بن يحير كلية علوم الطبيعة والحياة

Option : Biochimie

Intitulé

L'Immunothérapie du Cancer: **Espoirs et Challenges**

Présenté devant le jury:

Examinatrice: Rouibah Hassiba

Encadreur: Bensam Moufida Présenté par :

Benlaredj Amel

Guehem Hayet

Later Fahima

Année universitaire: 2012/2013

REMERCIEMENTS

Nous remercions Dieu le tout puissant qui nous a donné la force, la volonté et le courage pour élaborer ce travail.

Nous tenons à exprimer nos remerciements les plus sincères à notre encadreur M^{lle} Bensam Moufida pour tout son aide, pour sa disponibilité et sa grande patience.

Nous remercions également notre jury M^{me}Rouibah Hassiba pour l'honneur qu'elle a fait en acceptant de juger ce travail.

Nous remercions très chers nos parents pour leurs amours, leurs sacrifices et leurs encouragements.

En fin, nous exprimons notre connaissance pour tous ceux qui nous ont aidé et encouragé de prés ou de loin tout au long de ce travail.

SOMMAIRE

iste des abbreviations
iste des Figures
iste des Tableaux
ntroduction
hapitre 1: Généralités sur le cancer
1.1. Définition.
1.2. Le cancer résulte d'une perturbation de la communication cellulaire
1.3. Les trios familles de gènes impliquées dans la cancérogenèse
1.3.1. Les oncogènes
1.3.2. Gènes suppresseurs de tumeurs
1.3.3. Les gènes de réparation de l'ADN
1.4. Les facteurs de risque
1.4.1. Les carcinogènes chimiques
1.4.1.1. Diversité des structures chimiques
1.4.2. Les virus
1.4.3. Les carcinogènes physiques
1.4.3.1. Le rayonnement solaire
1.4.4. Hérédité et cancer
1.5. Les traitements du cancer
1.5.1. La chirugie
1.5.2. La radiothérapie
1.5.3. La chimiothérapie
hapitre 2: La réponse immunitaire anti-tumorale
2.1. La réponse immunitaire innée anti-tumorale
2.1.1. Les cellules tueuses naturelles killer (NK)
2.1.2. Les macrophages.
2.1.3. Les lymphocytes Tγδ
2.1.4. Les cellules NKT
2.2. La réponse immunitaire adaptatif anti-tumorale
2.2.1. Les cellules dendritiques (CD)
2.2.2. La signalisation par le TCR : le premier signale d'activation
Lymphocytaire
2.2.3. Le signale de co-stimulation.
2.2.4. La synapse immunologique
2.2.5. Les lymphocytes TCD8+ et leur mécanismes de cytotoxicité
2.2.5.1. Voie lytique perforine/granzime
2.2.5.2. Voie apoptotique Fas/Fas-ligand
2.2.5.3. Autres Voies.
2.2.6. Fonctions des lymphocytes TCD4+ dans l'immunité anti-tumorale
2.2.6.1. Les sous-populations de lymphocytes TCD4+
2.2.6.2. Rôle crucial des lymphocytes TCD4+ dans l'immunité spécifique
Anti-tumorale
2.3. Mécanismes d'échappement des tumeurs à l'immunosurveillance
Z.4. Les anugenes de uniteurs

Chapitre 3 : L'immunothérapie du cancer
3.1. L'immunothérapie active non spécifique
3.1.1. Le traitement par les cytokines
3.1.1.1. Les interleukines (l'IL-2)
3.1.1.2. Les interférons (IFN)
3.1.1.3. Facteurs de nécrose tumorale (TNF)
3.1.2. Le traitement par les chimiokines
3.2. L'immunothérapie active spécifique (la vaccination)
3.2.1. La vaccination par antigènes tumoraux
3.2.1.1. Vaccins à base de peptides
A. Les essais cliniques de vaccins peptidiques
B. Les inconvénients des immunisations peptidiques 2
3.2.1.2. Vaccins à base de protéines
A. Les essais cliniques de vaccins protéiques
3.2.1.3. Vaccins à base d'ADN nu
A. Les inconvénients des vaccins à base d'ADN nu
3.2.1.4. Vaccins à base de vecteurs viraux
A. Les essais cliniques de vaccins à base de vecteurs viraux
3.2.2. Vaccins à base de cellules
3.2.2.1. Vaccins utilisant des cellules tumorales entières
A. Les inconvénients des vaccins à base des cellules tumorales 2
entières
3.2.2.2. Vaccins cellulaires tumoraux génétiquement modifies (VTGM) 2
A. Transfert des gènes du complexe majeure d'histocompatibilité 2
(CMH)
B. Les molécules de co-stimulations
C. Les inconvénients des vaccins à base des VTGM 2
3.2.2.3. La vaccination par cellules dendritiques (CD)
A. Les conditions nécessaires à l'éventuel succès de cette 2
approche
B. Les essais chimiques des vaccins à base des cellules 2
dendritiques
3.3. L'immunothérapie passive
3.3.1. Production des anticorps monoclonaux
3.3.2. Les types des anticorps monoclonaux
3.3.2.1. Les anticorps murins
3.3.2.2. Les anticorps recombinant chimériques et humanisés
3.3.2.3. Les anticorps recombinant entièrement humains
3.3.3. Mécanismes d'action des anticorps monoclonaux
3.3.3.1. Les anticorps monoclonaux non conjugués
A. Mécanismes effecteurs immunotransmis
B. Action biorégulatrice
3.3.3.2. Immunoconjugués (anticorps porteurs)
3.4. L'immunothérapie cellulaire adoptive
3.4.1. Les cellules T et TIL
3.4.1.1. Les limites de cette approche
3.4.2. Les cellules NK et LAK
3.4.2.1. Les limites de cette approche

3.4.3. Monocytes/macrophages	34
Conclusion	35
Références bibliographiques	36
Glossaire	

LISTE DES ABREVIATION

AA Acide Aminé.

ADCC Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity.

ADN Acide Desoxyribo-Nucléotique.

ARN Acide Ribo-Nucleique.

ARNm ARN messager.

BCG Bacille de Calmette et Guérin.

Ca++ Calcium.

Caspase Protéinases Cystéine-Aspartate dépendantes (Cysteinyl aspartate specific

protease).

CD Cellule Dendritique.

CDC Complement- Dependent Cytotoxicity.

CEA Carcinoembryonic Antigen.

CIN Cervical Intra epithelial Neoplasia.

CMH Complexe Majeur d'Histocompatibilité.

CML Chronic Myeloid Leukemia.

CPA Cellules Présentatrices d'Antigènes.

CR Complete Response

CTL Lymphocyte T Cytotoxique.

DCID Severe Combineted Immuno-Deficiency

DFS Disease-Free Survival.

EBV Virus d'Epstein Barr.

EGF Epidermal Growth Factor.

EADD

FADD Fas protein with Death Domain.

Fas-Ligand.

Fc Fragment Cristallisable.

GM-CSF Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor.

Gp 100 Glyco-Proteine de 100 kilo-dalton. **HAMA** Human Anti-Mouse Antibody.

HAT Hypoxanthine Amino- pterine Thymidine.

HER-2/neu Recepteur oncogene a l'EGF.

HGRPT Hypoxantine-Guanine Phospho-Ribosyl Transférase.

HLA Human Leukocyte Antigen. HPV Human PapillomaVirus HSP Heat Shock Protein.

ICAM Inter-Cellular Adhesion Molecule.
IFA Incomplete Freund's Adjuvant.

IFN Interferon.

Ig Immunoglobuline.

KD kilo Dalton.

KIRs Killer cell Inhibitory Receptors

K-RAS Kristen-RAS.

LAK Lymphokine-Activated Killer.
LAK Lymphokine Activated killer cells.

LPs Lipo-polysaccharides.

MAGE Melanoma Assosiated antigen.

MART-1 Melanoma Antigen Recognized by T-cells 1.

MIG Monokine Induced by Gamma-interferon.

MUC-1 Mucine-1.
NA Not Applicable.
NK Natural Killer.

NO Monoxyde d'azote. PR Partial Response.

ROS Reactive Oxygen Species.

SD Stable disease.

TAAAntigène Associé aux Tumeurs.TGFαTransforming Growth Factor α .TGFβTransforming Growth Factor β .

Th Lymphocyte T Helper.

TIL Tumor Infiltrating Lymphocytes.

TNF Tumor Necrosis Factor.

TNF-R TNF-Receptor.

TSH Thydroïd Stimulating Hormone.

VEGF Vascular Endothelial Growth Factor.

VTGM Vaccins cellulaires Tumoraux Génétiquement Modifiés.

LISTE DES FIGURES

Figure		Page
Fig. 1.1.	Processus d'accumulation des altérations génétiques donnant naissance à un cancer	2
Fig. 2.1.	La réponse immunitaire innée anti-tumorale	7
Fig. 2.2.	Capacités cytotoxiques des cellules NK	8
Fig. 2.3.	Modèle d'activation des NKT	9
Fig. 2.4.	La réponse immunitaire spécifique anti-tumorale; l'exemple de mélanome	10
Fig. 2.5.	Les cellules dendritiques et activation des lymphocytes T cytotoxiques	11
Fig. 2.6.	Présentation du TCRT	12
Fig. 2.7.	Reconnaissance spécifique et activation du lymphocyte T par une cellule présentatrice d'antigène (CPA)	12
Fig. 2.8.	La perforine et les granzymes sont libérés au niveau de la synapse immunologique	14
Fig. 2.9.	Induction de l'apoptose par Fas /Fas-L	14
Fig. 2.10.	Rôle des cellules T CD 4+ dans la modulation des réponses immunes anti-tumorales.	16
Fig. 2.11.	L'inhibition de la réponse anti-tumorale par le TGF-β	17
Fig. 2.12.	Mécanismes d'échappement de la cellule tumorale	18
Fig. 3.1.	Production des anticorps monoclonaux	30
Fig. 3.2.	Les différentes générations d'anticorps thérapeutique	31
Fig. 3.3.	Mécanismes d'action d'anticorps monoclonaux	32
Fig .3.4.	Préparation du produit de thérapie cellulaire	33

LISTE DES TABLEAUX

Tableau		Page
Tableau 2.1.	Classification et quelques exemples d'antigènes tumoraux chez l'homme.	19
Tableau 3.1.	Traitement anti-tumorale par les cytokines	20
Tableau 3.1.	Vaccination peptidiques: essais de phase I/II	24

Introduction

Introduction

Le cancer est un ensemble varié de maladies à risque mortel liées à une prolifération cellulaire anormale et envahissante. Malgré les récentes avancées au niveau du diagnostic et du traitement, le cancer reste un des plus importants problèmes de santé publique. Actuellement, Dix millions de nouveaux cas apparaissent chaque année dans le monde et les analystes prévoient une incidence pouvant atteindre les quinze millions par an en 2020.

Aujourd'hui, le traitement phare de nombreux cancers est la chirurgie, en association avec la radiothérapie et la chimiothérapie

La compréhension de l'ensemble des mécanismes de l'immunité anti tumorale devrait permettre de comprendre les mécanismes variés développés par les tumeurs pour échapper au système immunitaire, et le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques plus efficaces et mieux tolérés par l'organisme.

L'immunothérapie est l'une de ces nouvelles approches mises en œuvre pour la lutte contre le cancer. Elle est désormais considérée comme la quatrième modalité thérapeutique après les approches conventionnelles : radiothérapie, chimiothérapie et chirurgie.

L'objectif principal des différents protocoles d'immunothérapie est d'activer le système immunitaire pour aboutir à l'éradication de la tumeur sans affecter les cellules normales.

Dans ce contexte, on essaye dans notre mémoire d'abord, de donner des généralités sur le cancer, ensuite, de présenter l'ensemble des mécanismes de l'immunité anti-tumorale, et enfin, d'exposer les différents protocoles de l'immunothérapie anticancéreuse, les différents essais cliniques qui ont été réalisés dans ce domaine, et les limites principales de cette nouvelle approche.

Chapitre 1 : Généralités sur le Cancer

1.1 Définition

Le cancer est un ensemble varié de maladies à risque mortel liées à une prolifération cellulaire anormale et envahissante. Il est responsable de 20% des décès dans les pays industrialisés. A l'échelle mondiale, 6 millions de nouveaux cas de cancer apparaissent chaque année et la moitié de ces gens on mourront.

Le cancer est sourtout une maladie des personnes âgées. C'est pourquoi, dans les pays industrialisés, l'augmentation de l'espérance de vie et de l'âge moyen de la population accroit également la crainte du caner (Parham, 2003).

1.2. Le cancer résulte d'une perturbation de la communication cellulaire

L'organisme humain est constitue d'environ 100000 milliards de cellules. Tout au long de la vie, ces cellules se développent, assurent une fonction bien particulière, puis meurent de façon programmée. Il existe un équilibre entre la production de nouvelles cellules et la destruction de celles qui ne sont plus nécessaires : c'est l'homéostasie (« l'équilibre dynamique qui nous maintient en vie » selon Walter Bradford Cannon). Deux processus sont impliqués dans cet équilibre :

- Le cycle cellulaire qui permet la division cellulaire.
- L'apoptose qui correspond à la mort cellulaire programmée (Ren, 2005).

Le cycle cellulaire est un mécanisme complexe, qui se déroule en plusieurs étapes. Un système de surveillance permet de vérifier le bon déroulement de chaque étape. En cas d'erreur, il existe trois possibilités :

- La cellule peut mettre en place un système de réparation de l'anomalie et poursuivre son cycle normalement.
- Si l'anomalie détectée est trop importante, et impossible à réparer, la cellule peut mourir par apoptose.
- Dans de rares cas (en comparaison au nombre de divisions cellulaires réalisées au court de la vie) l'anomalie n'est pas détectée et si elle est compatible avec sa survie, la cellule poursuit son cycle avec la possibilité d'acquérir d'autres défauts. C'est cette accumulation qui sera à l'origine du cancer.

Ces anomalies sont des altérations génétiques : mutations, délétions ou insertions. Elles sont générées au cours de la phase de synthèse du cycle cellulaire, c'est-à-dire au cours de la duplication de l'ADN. Ainsi, en cas de non détection, et une fois le cycle cellulaire terminé, une des cellules filles aura un ADN intact alors que l'autre portera une modification génétique. On parle de division asymétrique. On estime qu'il faut au moins deux anomalies pour que la cellule devienne cancéreuse (Ren, 2005) (Fig.1.1).

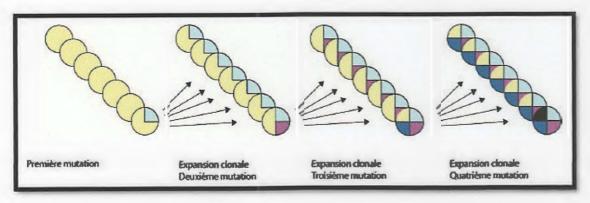


Fig.1.1. Processus d'accumulation des altérations génétiques donnant naissance à un cancer (Nowell, 1976).

1.3. Les trois familles de gènes impliquées dans la cancérogenèse

Les anomalies génétiques, accumulées au cours de la réplication de l'ADN, concernent trois types de gènes : les oncogènes, les gènes suppresseurs de tumeur, les gènes codant pour des protéines impliquées dans la réparation de l'ADN.

1.3.1. Les Oncogènes

Les proto-oncogènes sont des gènes dont la régulation positive favorise le processus oncogénique. Les mutations peuvent être de type qualitatif (activation constitutive) ou quantitatif (augmentation de l'expression) et transforment ces proto-oncogènes en oncogènes, échappant aux signaux de régulation cellulaire. Ils peuvent être impliqués dans la transduction des signaux de prolifération, le control du cycle cellulaire, la régulation négative de l'apoptose, la dissémination métastatique et la néo-angiogenèse (Hatanpaa, 2010).

L'activation d'oncogènes peut être induite par une translocation, une amplification du gène ou par la mutation d'un résidu intra-génique conduisant à une activation permanente. Les oncogènes sont des gènes « dominant » : la mutation d'un seul des deux allèles du gène suffit pour permettre le phénotype cancéreux.

La première démonstration de l'origine génétique du cancer est apparue suite à des études menées sur des cellules de lymphome de Burkitt, caractérisée par l'activation de l'oncogène MYC (Nakamura, 2007). Aujourd'hui parmi les oncogènes, MYC, RAS et HER sont les plus fréquemment mutés.

1.3.2. Les Gènes suppresseurs de tumeurs

Les gènes suppresseurs de tumeur sont des gènes dont l'expression est défavorable à la prolifération et à la survie cellulaire. Les mutations concernant cette catégorie de gènes peuvent être des délétions, des insertions ou des mutations intra-géniques visant a la perte d'activité du produit de ces gènes (Denysenko et al., 2010).

Les gènes suppresseurs de tumeur peuvent être impliqués dans la régulation négative de la transduction des signaux de prolifération, de l'avancée des cellules dans le cycle, dans la régulation positive de l'apoptose, dans la réparation de l'ADN.

Contrairement aux oncogènes, les gènes suppresseurs de tumeur sont des gènes récessifs. Il est nécessaire que les deux allèles du gène soient modifies pour que l'effet soit relaye au niveau protéique. Il existe cependant de rares cas, ou la mutation d'un seul des deux allèles est suffisante. Il s'agit du phénomène de dominance négative ou la protéine tronquée inhibe la fonction de la protéine normale.

Le premier gène suppresseur de tumeur à avoir été identifié est le gène RB1. Parmi les gènes suppresseurs de tumeur les plus fréquemment inactivés, on retrouve TP53 (environ 50% des cancers), BRCA1, BRCA2, APC, PTEN et RB1. (Polyak et al., 2006).

1.3.3. Les Gènes de réparation de l'ADN

Cette troisième catégorie de gènes, également appelés gènes de stabilité ou « caretaker », comprend les gènes codant pour des protéines impliquées dans différents processus de réparation de l'ADN:

- Réparation des mésappariements ou mismatch repair (MMR).
- La Réparation par excision de nucléotides ou nucléotide excision repair (NER).
- La Réparation par excision de base ou base excision repair (BER).

Leur invalidité favorise l'instabilité génétique, caractéristique des cellules cancéreuses et propices à l'acquisition de nouvelles mutations, apportant d'autres avantages à la cellule. (Polyak et al., 2006).

1.4. Les facteurs de risque

1.4.1. Les carcinogènes chimiques

1.4.1.1. Diversité des structures chimiques

Les carcinogènes chimiques humains connus sont variés dans leur structure chimique et leur origine. Ils peuvent être issus des produits industriels ou être des produits naturels, et être présent dans la nourriture, l'air ou l'eau, mais ils peuvent aussi être endogènes quand il s'agit de certains produits du métabolisme (Wogan et al., 2004). Leur structure biochimique inclut :

- Les hydrocarbures polycycliques aromatiques, formés par la combustion incomplète des carburants fossiles (pétrole, charbon), des aliments ou du tabac.
- Les amines aromatiques, qui se retrouvent dans les colorants, l'industrie du caoutchouc, mais aussi la fumée de cigarette, les gaz d'échappement du diesel, les produits de pyrolyse de certains aliments (poissons grillés, huiles alimentaires).
- Les nitrosamines, nitrosamides et nitrosurées, contaminants universels de la nourriture, des boissons, des cosmétiques, du tabac, l'aflatoxine B1 contaminant des cacahuètes, grains et céréales mal stockés, les fibres comme l'asbestose (Dimitiri, 2006).

1.4.2. Les virus

La transmission d'un cancer par un virus est connue depuis 1908 pour la leucémie aviaire, découverte par Ellermann, et 1911 pour le sarcome aviaire du poulet décrit par Rous (Rous sarcoma). En 1930, Shope publia une étude analogue chez le lapin, et identifia un poxvirus. En 1950, l'étude de Gross sur les virus de leucémies murines fit mettre en place tout un programme de recherche sur la cancérologie virale au National Cancer Institut de Washington. Suivirent les découvertes en virologie, en technologie de l'ADN et de l'ARN, puis la découverte des oncogènes.

Chez l'homme, seules des associations entre virus et cancer ont été décrites, mais une transmission directement du cancer par un virus n'est pas connue. Deux types de virus ont été impliqués dans le déclenchement du cancer :

- Les rétrovirus ou virus à ARN, à développement exclusivement cellulaire. Leur enzymologie particulière (transcriptase inverse) et leur lien avec les oncogènes en font un sujet d'étude intéressant en cancérologie. De nombreux rétrovirus tumorigènes possédant des gènes transformants v-onc, homologues de gènes cellulaires normaux c-onc, ont été identifiés. L'étude systématique des rétrovirus capables de transformer les cellules in vitro a permis d'identifier de nombreux oncogènes viraux correspondant chacun à la version un peu modifiée d'un (quelque fois plusieurs) oncogène(s) cellulaire(s). Leur origine animale ainsi que l'emplacement chromosomique de leur homologue humain sont connus. Les oncogènes viraux proviennent de la capture de gènes de l'hôte vertébré dans lequel le virus s'est répliqué.
- Les adénovirus ou virus à ADN, dont certains sont impliqués dans la genèse de certains cancers, comme le SV-40 et le virus du polyome, les papillomavirus, le virus EBV, le virus de l'hépatite B (**Dimitiri**, 2006).

1.4.3. Les carcinogènes physiques

Deux types d'irradiation semblent favoriser le développement des cancers : les radiations ionisantes et les ultraviolets. Deux grands effets induits par les irradiations peuvent être observés: la mort cellulaire et la transformation maligne de la cellule non atteinte de façon létale, chacun de ces effets s'observant pour des doses et des circonstances variées (Hall et Angele, 1999).

1.4.3.1. Le rayonnement solaire

Le soleil émet des radiations sur une très large échelle de longueur d'ondes, mais ce sont seulement les ultraviolets qui traversent en partie l'atmosphère et qui ont une énergie suffisante pour provoquer des cancers.

La réalité du rôle carcinogène du rayonnement solaire est démontré par une série d'arguments épidémiologiques très forts : les cancers épithéliaux de la peau apparaissent dans les parties du corps non protégés (face, tronc, jambes), l'incidence des tumeurs augmente lorsque l'on se rapproche de l'équateur, les cancers de la peau sont beaucoup moins fréquents dans les populations à peau foncée (Dimitiri, 2006).

1.4.4. Hérédité et cancer

La grande majorité des anomalies génétiques à l'origine du cancer ont lieu dans des cellules somatiques. Des mutations des cellules germinales, responsables de prédispositions héréditaires au cancer, ont également été identifiées. La présence de ces mutations ne conduit pas directement au développement du cancer, mais augmente considérablement les risques (Appelbaum, 2006).

1.5. Traitements classiques de cancer

1.5.1. La chirurgie

La chirurgie constitue l'une des premières lignes de traitements d'une tumeur solide, lorsqu'elle est accessible et bien délimitée. Ainsi, les égyptiens décrivaient déjà très bien la chirurgie des tumeurs, tandis que les grecs adoptèrent le principe de traitement humoral, consistant en un régime alimentaire strict associe a la prise de laxatifs et à des saignées. (Mann, 2002).

1.5.2. La chimiothérapie

La chimiothérapie conventionnelle, apparue dans les années 1940, repose sur l'administration de drogues non-spécifiques, cytostatiques ou cytotoxiques (Chabner et Roberts, 2005). Certaines ont une action antimitotique, comme le docetaxol, alors que d'autres, comme le méthotrexate, un analogue chimique de l'acide folique, la camptothécine, et ses dérives, et les drogues à base de platine, comme la cisplatine et l'oxaliplatine, vont interférer avec la réplication de l'ADN, induire des lésions irréversibles, se fixer ou s'intercaler irréversiblement dans l'ADN, ce qui a pour conséquence de tuer les cellules en prolifération (Hurley, 2002).

Le principe de cette approche thérapeutique repose sur le fait que les cellules cancéreuses prolifèrent davantage que les cellules saines, ce qui en fait les premières victimes. Toutefois les cellules épithéliales saines (peau, cheveux, paroi intestinale) qui prolifèrent également de manière importante sont généralement affectées par les doses importantes des drogues administrées au patient, ce qui a pour conséquence des effets secondaires délétères (perte de cheveux, vomissements, etc.).

1.5.3. La radiothérapie

La radiothérapie agit selon le même principe, les rayons ionisants administrés aux patients ayant pour conséquence de provoquer des lésions génétiques létales au niveau de la tumeur. La découverte de la radioactivité par Marie et Pierre Curie a la fin du 19^e siècle conduisit au premier traitement non-chirurgical du cancer, mais aussi au concept de multi thérapie, associant la chirurgie à la radiothérapie, a partir des années 1960, puis a la chimiothérapie (Barcellos- Hoff et al., 2005).

Les thérapies courantes mises en place contre le cancer, comme la radiothérapie ou la chimiothérapie, révèlent souvent des effets trop limités, ce qui met en évidence la nécessité du développement de nouvelles approches pour le traitement des cancers, comme l'hormonothérapie et l'immunothérapie, l'objectif de l'immunothérapie est l'éradication des cellules néoplasiques sans affecter les cellules saines quelle que soit leur localisation, notamment dans les métastases, elle consiste à stimulé le système immunitaire pour tuer les cellules tumorales et empêcher leur prolifération. (Cavazzano-calvo et al., 2005).

Chapitre 2:
La Réponse
Immunitaire Antitumorale

Le concept de l'immunosurveillance des cancers à été initialement émis par Paul Ehrlich et William Coley au début du siècle dernier. Ses bases fondamentales ont été établies quelques années plus tard, par Burnet et Thomas, qui ont émis alors l'hypothèse selon laquelle les lymphocytes T joueraient un rôle essentiel dans la reconnaissance et l'élimination permanentes des cellules tumorales (**Dunn et al., 2004**).

Selon le concept de l'immunoediting ou l'édition immunologique, il existe trois phases décrivant l'interaction entre le système immunitaire (SI) est la tumeur qui sont les suivantes :

- La phase d'élimination : au cours de la quelle le SI réussit à détecter et éliminer les cellules ; il s'agit de la phase anti-tumorale de l'immuno-surveillance.
- La phase d'équilibre : au cours de la quelle le SI contrôle la croissance de la tumeur mais sans l'éliminer au complet.
- La phase d'échappement : lorsque la tumeur échappe à la surveillance du SI (Ayari, 2012).

L'immunité anti-tumorale, comme toute réponse immune, implique la sollicitation séquentielle et coordonnée des mécanismes de l'immunité innée et de l'immunité adaptative (Jian Qing, 2005).

2.1. La réponse immunitaire innée anti-tumorale

La réponse immunitaire innée (ou naturelle) constitue la première ligne de défense pour éliminer les cellules anormales, en particulier les cellules tumorales (Sarrabayrouse, 2007, Faten et al., 2008). Les principaux effecteurs de la réponse anti-tumorale non-spécifique sont : les macrophages, les cellules NK, les lymphocytes Tγδ, les cellules NKT (Natural Killer T cells). Ces cellules effectrices sont capables de reconnaître les cellules tumorales de façon non spécifique et de les détruire directement (par contact direct) ou indirectement (Ayari, 2012) (Fig.2.1).

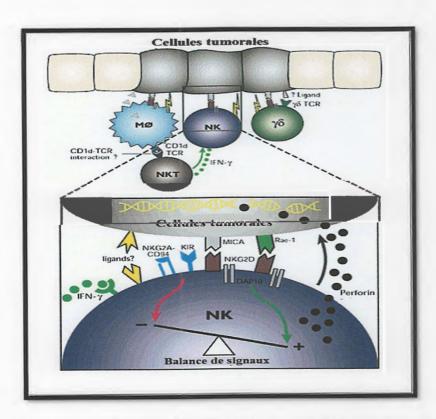


Fig.2.1. La réponse immunitaire innée anti-tumorale (Smyth et al., 2001).

2.1.1. Les cellules tueuses naturelles (NK)

Les cellules NK sont des lymphocytes présents à la fois dans le sang, les organes lymphoïdes et les tissus périphériques. Elles sont impliquée grâce à des récepteurs de surface, dans la reconnaissance directe de cellules ayant subi un stress infectieux ou tumoral (Roetynck et al., 2006). Elles peuvent détruire leurs cibles par différents mécanismes:

- par contact indirect au moyen de leur récepteur pour le fragment Fc des immunoglobulines (CD16) entrainant une lyse par ADCC (anti-body dépandant cellular cytotoxicity) d'une cellule cible ayant fixé des anticorps.
- par contact directe entre la cellule NK et la cellule cible par interaction membranaire de type récepteur- Ligand, dans ce cas, la cellule NK reconnait sa cible par deux types de récepteurs: les récepteurs activateurs qui entrainent la lyse de la cellule cible, et les récepteurs inhibiteurs qui inhibent cette lyse. Les récepteurs inhibiteurs appartiennent à deux familles distinctes: certains sont codés par des gènes apparentés aux gènes de la superfamille des immunoglobulines et se lient aux molécules du CMH de classe I (HLA-A, B ou C). Ce sont les KIR (récepteurs inhibiteurs des NK). D'autres appartiennent à la famille des lectines comme par exemple CD94-NKG2 A ou C qui se lient aux molécules CMH de classe I (HLA E) (Groh et al., 2001) (Fig.2.2).

À l'inverse, les cellules NK éliminent les cellules anormales qui n'expriment pas les molécules de CMH de classe I ou en faible densité (Jian-Qing, 2005).

Les cellules NK lorsqu'elles sont activées, sécrètent des cytokines : IFN γ , TNF β , TNF α et GM-CSF efficaces par elles-mêmes et aussi par leur participation à l'activation de la réponse immunitaire spécifique (Schleinitz et al., 2002).

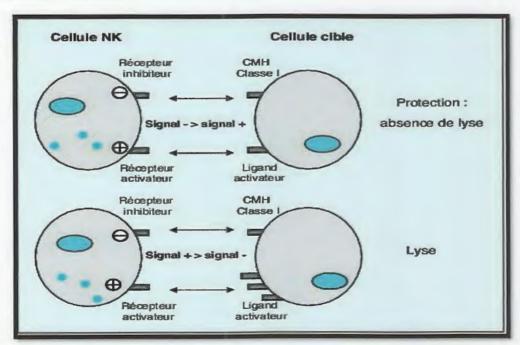


Fig.2.2. Capacités cytotoxiques des cellules NK (Schleinitz et al., 2002).

2.1.2. Les macrophages

Sont les principales cellules leucocytaires qui infiltrent une tumeur, ils sont nommés macrophages associés à la tumeur ou MAT (ou TAM pour tumor associated macrophages).

La fonction anti-tumorale des macrophages se fait principalement par la sécrétion du monoxyde d'azote (NO), des espèces réactives de l'oxygène (ROs) et des cytokines telles que le TNF-α qui permettent la destruction des cellules tumorales par apoptose. Les cellules présentatrices d'antigènes (CPA), y compris les macrophages, une fois activées par l'IL-12

permettent l'initiation et la régulation de la réponse immunitaire spécifique grâce aux cytokines qu'elles produisent (Ayari, 2012).

2.1.3. Les lymphocytes Τγδ

Sont capables de détruire spontanément et par contact direct les cellules tumorales via une reconnaissance de la cellule cible grâce à leur récepteur de cellules T ou TCR (T-cell receptor) ou par l'activation de leurs récepteurs de lyse cellulaire (NKG2D, CD160, KIR2DDS, CD94/NKG2C). Les Τγδ expriment aussi le récepteur Fas-L (Fas ligand) induisant l'apoptose des cellules tumorales exprimant Fas et produisent l'IFN-γ, une cytokine essentielle dans l'immunosurveillance anti-tumorale (Spada et al., 2000; Schankaran et al., 2001).

2.1.4. Les cellules NKT

Il s'agit d'une population particulière de lymphocytes T qui partagent certaines caractéristiques avec les cellules NK (Kronenberg et al., 2002). À la différence des CTL qui reconnaissent les antigènes présentés par les molécules du HLA de classe I, le récepteur TVa24/Vb11 permet aux cellules NKT de reconnaître une molécule apparentée au HLA, CD1d associée à un ligand glycolipidique spécifique (et, de façon non physiologique, à lagalactosylcéramide) (Godfrey et al., 2000).

Ces cellules secrètent des cytokines de type Th2 (IL-4, IL-10 et IL-13) et des cytokines de type Th1 (IL-2 et IFN-γ) lorsqu'elles sont activées par l'IL-12 (Ayari, 2012). Ils sont d'importants régulateurs des réponses immunitaires, en activant les fonctions cytotoxiques des cellules NK et des macrophages par la sécrétion d'IFNγ ou en inhibant la progression des maladies auto-immunes par la sécrétion d'IL4 et d'IL10 (Godfrey et al., 2000) (Fig.2.3).

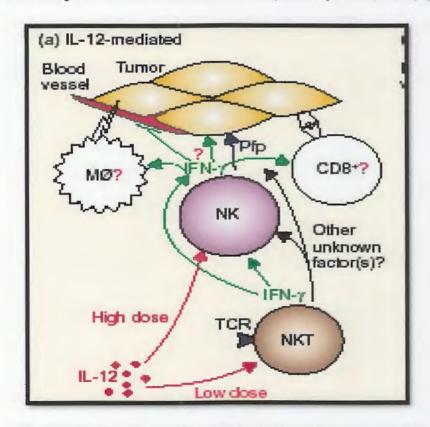


Fig.2.3. Modèle d'activation des NKT (Sarrabayrouse, 2007).

2.2. La réponse immune adaptative anti-tumorale

Dans le cas d'échec de la réponse innée à éliminer les cellules tumorales, une réponse immunitaire spécifique se met en œuvre par l'intermédiaire des cytokines et des CPA, particulièrement les cellules dendritiques (CD) qui jouent un rôle clé dans la connexion entre les

deux types de réponse immune (Smyth et al., 2001). La réponse spécifique est orientée par les cytokines vers une réponse à médiation cellulaire de type Th1 anti-tumorale et/ou vers une réponse humorale de type Th2. Les principaux effecteurs de la réponse spécifique antitumorale sont les CD, les lymphocytes TCD4 et TCD8 (Fig.2.4) (Ayari, 2012).

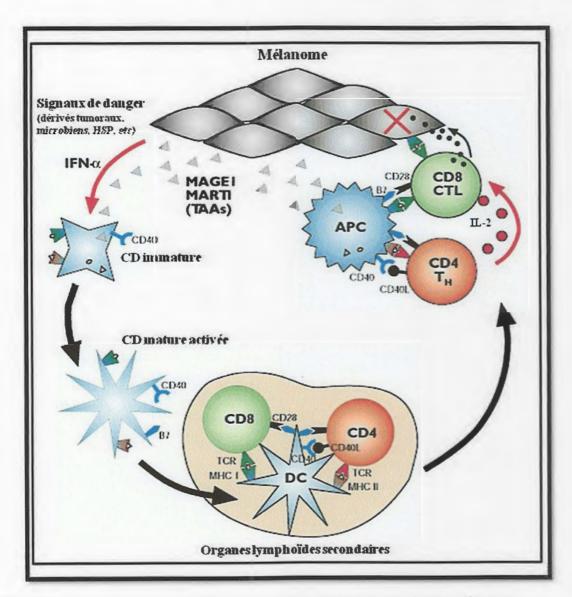


Fig.2.4. La réponse immunitaire spécifique anti-tumorale ; l'exemple de mélanome (Smyth et al., 2001).

2.2.1 Les cellules dendritiques (CD)

La cellule dendritique est une cellule spécialisée dans l'apprêtement et la présentation d'antigènes. Elle est capable d'apprêter les protéines sous forme de peptides antigéniques et de les présenter aux lymphocytes T CD4+ par l'intermédiaire des molécules du CMH de classe II, ou aux lymphocytes T CD8+ par l'intermédiaire des molécules du CMH de classe I, et d'entraîner une stimulation des CTL.

Elle peut être immature ou mature (Papillon et al., 2001). Les CD immature sont définis par une faible capacité d'expression des molécules du CMH de classe II et des molécules de costimulation. Les CD matures se définissent par une expression élevée des molécules de costimulation et des molécules du CMH à la fois de classe I et II, (Dhodapkar et al., 2001) et produisent également de nombreuses cytokines comme l'IL6, l'IL8, l'IL12 et le TNF permettant de stimuler la réponse immunitaire (Spiotto et al., 2002).

La capacité de présenter les antigènes tumoraux via les molécules de classe I et II joue un rôle déterminant dans la réponse immunitaire anti-tumorale des cellules dendritique. Les cellules cancéreuses en général n'expriment pas les molécules de classe II. Ce sont les cellules dendritiques ayant internalisé les antigènes tumoraux qui activeront la réponse cellulaire (Bouet et al., 2004) (Fig.2.5).

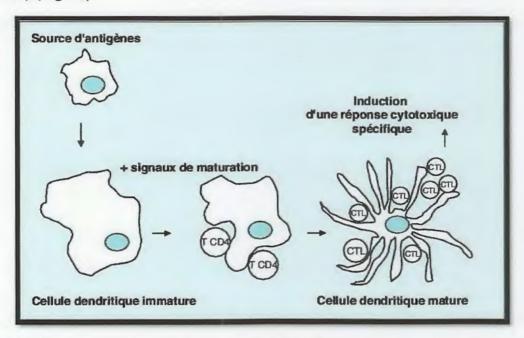


Fig.2.5. Les Cellules dendritiques et activation des lymphocytes T cytotoxiques (Amigorena, 1999).

2.2.2. La signalisation par le TCR: le premier signale d'activation lymphocytaire

Les lymphocytes T jouent à la fois le rôle de cellules effectrices du système immunitaire, ainsi que celui de régulateurs de la production d'anticorps. Les fonctions effectrices s'exercent selon deux grands mécanismes distincts : la production de cytokines et les fonctions cytotoxiques. Les fonctions effectrices ne sont activées qu'après reconnaissance spécifique de l'antigène par les cellules T. Les lymphocytes T sont les seules cellules pouvant détruire leur cible de façon totalement spécifique à l'antigène qui a induit leur sensibilisation. Cette reconnaissance spécifique de l'antigène a lieu grâce à une structure de reconnaissance: le TCR.

Ce dernier est ancré dans la membrane par un court segment transmembranaire associé à la molécule CD3. La combinaison de deux domaines variables constitue le site de liaison à l'antigène (Bouet et al., 2004) (Fig.2.6). Le CD3 comporte plusieurs chaînes protéiques qui jouent un rôle important dans la transduction du signal. Selon le type de cellule T, le complexe TCR / CD3 est associé soit à la protéine membranaire CD4, soit à la molécule CD8. CD4 interagit uniquement avec les complexes peptide-HLA II des APCs, alors que CD8 reconnaît le complexe peptide-HLA I. Après reconnaissance du complexe peptide-HLA par l'ensemble TCR/CD3/CD4 ou CD8, les évènements de signalisation intracellulaire déclenchés sont complexes (Wang, 2007).

La reconnaissance du complexe CMH-peptide par le TCR spécifique de l'antigène constitue un premier signal de l'activation des lymphocytes T (Jian-Qing, 2005), Ce premier signal est considéré comme négatif puisque sans le signal 2 induit par les molécules de costimulation, il entraîne l'apoptose de la cellule T (Wang, 2007) (Fig.2.7).

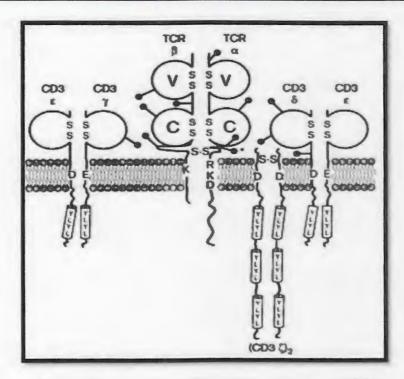


Fig.2.6. Présentation du TCR (Sarrabayrouse, 2007).

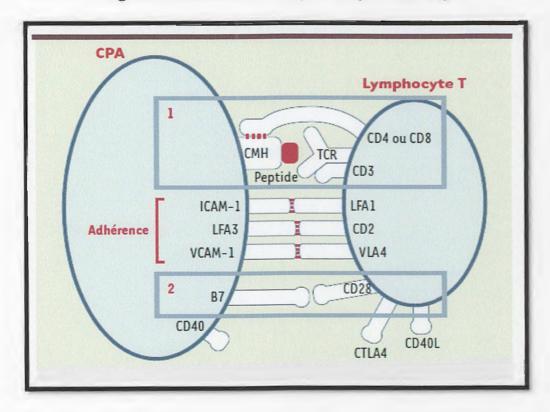


Fig.2.7. Reconnaissance spécifique et activation du lymphocyte T par une cellule présentatrice d'antigène (CPA) (Catros, 2003).

2.2.3. Le signale de co-stimulation

L'activation complète des lymphocytes T nécessite des seconds signaux, appelés « signaux de costimulations ». Actuellement, les molécules de co-stimulation les mieux caractérisées, et parmi les plus importantes, sont CD80 et CD86 (appelés aussi B7-1et B7-2 ou B7) (Lenschow et al., 1996). Ces molécules B7 engagent le récepteur CD28 sur le lymphocyte T (Green et al., 1994).

Le signal de co-stimulation induit par CD28 peut augmenter la production de l'IL2 par le lymphocyte T (Wells et al., 1997) et l'expression du récepteur de forte affinité pour l'IL2 (Shahinian et al., 1993). Nous savons que la synthèse de l'IL2 est déterminante dans la prolifération des cellules T (Schwartz, 1992).

L'expression optimale de B7 par l'APC, comme certaines autres molécules de costimulation (ICOSL, OX40L, etc..), dépend également de la stimulation du récepteur CD40 de l'APC par le CD40L du lymphocyte T engagé dans un processus d'activation réciproque (Acuto and Michel, 2003). Une molécule présentant des homologies avec CD28, est le CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigène 4, CD152). Cette molécule s'exprime tardivement après l'activation des lymphocytes T et elle partage avec CD28 la reconnaissance des ligandsB7. CTLA-4 joue un rôle opposé à CD28. La liaison de CTLA-4-B7, qui possède une avidité vingt fois plus forte que celle de CD28-B7, envoie un signal inhibiteur au lymphocyte T activé qui limite sa réponse proliférative induite par l'antigène spécifique et CD28 (Chambers et al., 2001) (Fig.2.7).

2.2.4. La synapse immunologique

La synapse immune est une interface cellulaire organisée, qui se forme à la jonction entre la membrane de la CPA et celle du lymphocyte T. Les complexes CMH I ou II, peptide /TCR-CD3 ainsi que certaines molécules de co-stimulation avec leurs récepteurs (CD80/CD86-CD28, CD80/CD86-CTLA4) s'accumulent au centre d'un anneau bordé des molécules d'adhérence (LFA1-ICAM1, CD2-CD48/CD59). Cette structure exclut des molécules à fort encombrement stérique telles que CD43 ou CD45 de la zone de contact avec les CPAs (Johnson et Bromley, 2000 ; Delon et Kaibuchi, 2001 ; Savage et Kimzey, 2002).

La stabilité de synapse mature peut durer quelques minutes et même aller jusqu'à plusieurs heures (Huppa and Davis, 2003). Finalement, le déclenchement de la mitose et l'augmentation de l'expression de CTLA-4 provoquée par l'activation cellulaire vont contribuer à la déstructuration de la synapse et l'arrêt du signal d'activation (Lee et Chuang, 1998; Egen and Allison, 2002).

2.2.5. Les lymphocytes T CD8+ et leur mécanisme de cytotoxicité

Les lymphocytes T CD8+ sont les effecteurs principaux de l'immunité adaptative antitumorale. Après leur activation et leur prolifération, les lymphocytes T CD8+ naïfs se différencient en cellules effectrices ou en cellules mémoires (Sallusto et al., 1999). Les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques (CTL) sont efficaces en déclenchant l'apoptose des cellules cibles via de multiples voies de lyse (Jian-Quing, 2005).

2.2.5.1. Voie lytique Perforine/ Granzyme

Le premier mécanisme est la lyse par libération de molécules cytotoxiques comme la perforine ou le granzyme à l'occasion d'un contact cellulaire. La perforine est une protéine exprimée dans les cellules NK et les lymphocytes T activés. Son mode d'action est calcium dépendant : en présence de Ca++, la perforine se polymérise pour former des structures tubulaires, véritables pores membranaires perméabilisant la cellule notamment à l'entrée de granzyme. Les granzymes sont des protéases qui activent les mécanismes de mort cellulaire (Bouet et al., 2004) (Fig.2.8).

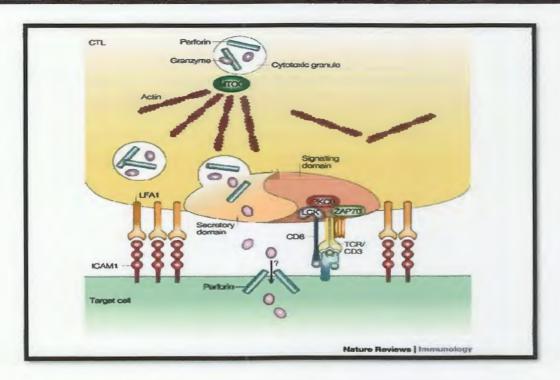


Fig.2.8. La perforine et les granzymes sont libérés au niveau de la synapse immunologique (Lieberman, 2003).

2.2.5.2. Voie apoptotique Fas /Fas ligand

L'interaction des molécules FasL exprimées par les LT-CD8 avec les molécules Fas présentes sur les cellules cibles induit une série d'événements en cascades : activation des protéines FADD, FLICE, recrutement et activation des caspases dans la cellule cible. Ces événements entraînent la protéolyse des constituants cellulaires, la fragmentation de l'ADN puis la mort cellulaire par apoptose de la cellule cible (Bouet et al., 2004; Sarrabayrouse, 2007) (Fig.2.9).

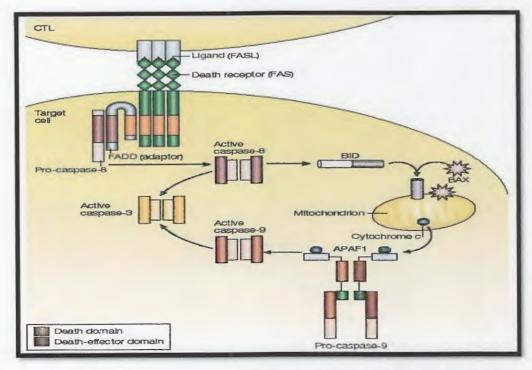


Fig.2.9. Induction de l'apoptose par Fas/FasL. (Barry and Bleackley, 2002).

2.2.5.3. Autres voies

La cytotoxicité des CTL est également dépendante de la capacité de ces cellules à produire des cytokines comme l'IFN-γ ou le TNF-α (Barth et al., 1991). L'IFN-γ, souvent associé aux TNF, peut avoir une activité cytotoxique directe contre certaines tumeurs (Williamson et al., 1983; Fransen et al., 1986). Il inhibe la prolifération des cellules tumorales, active également les macrophages et induit une augmentation de l'expression des molécules du CMH améliorant ainsi la reconnaissance des antigènes par les CTLs (Pfizenmaier et al., 1985; Greenberg, 1991; Boehm et Klamp, 1997; Coughlin et al., 1998).

Les TNF possèdent des fonctions anti-tumorales en interagissant avec les TNFR-1 ou TNFR-2. Ils pourraient aussi agir en synergie avec l'IFN-γ lors de l'activation du macrophage (Barth et Mule, 1991; Poehlein et Hu, 2003; Aggarwal, 2003).

2.2.6. Fonction des lymphocytes TCD4+ dans l'immunité anti-tumorale

Beaucoup d'efforts de recherche ont préférentiellement portés sur l'étude des lymphocytes T CD8+, car la plupart de tumeurs n'expriment que les molécules de HLA-I (Rosenberg et al., 1998; Marchand et al., 1999).

L'importance des lymphocytes T CD4+ dans la réponse immune anti-tumoral en' a été finalement bien documentée que depuis ces dix dernières années (Ossendorp et al., 2000), alors que le rôle des cellules T CD4+ dans l'activation des lymphocytes T cytotoxiques (CTLs) CD8 avait été documenté dès 1982 (Keene and Forman, 1982).

2.2.6.1. Les sous-populations de lymphocytes T CD4+

Les lymphocytes T CD4+ peuvent se différencier en plusieurs sous-populations :

- Les cellules Th1: secrètent principalement de l'IFN-γ, de l'IL-2, de l'IL-12, du TNF-α et du TNF-β et conduisent à une immunité de type cellulaire. Elles jouent un rôle dans l'activation des cellules NK, dans l'amplification des fonctions des macrophages et dans la différenciation des cellules cytolytiques. Elles contribuent également à l'élimination des pathogènes intracellulaires (Mosmann et al., 1997; Romagnani, 1997).
- Les cellules Th2: produisent préférentiellement de l'IL-4, de l'IL-5, de l'IL-10, de l'IL-13 et du TGF-β et elles mènent plutôt à une immunité de type humorale. Elles sont chargées de l'activation des lymphocytes B, de l'induction de la sécrétion d'immunoglobulines, de l'activation de mastocytes et éosinophiles et elles sont aussi antagonistes des Th1 par l'effet de l'IL-4 (Mosmann et al., 1997; Romagnani, 1997).
- Les cellules Th3: Il existe également une sous-population de lymphocytes T de type Th3. Il s'agit de T régulateurs activés par les cellules dendritiques tolérogènes qui participent à l'équilibre de tolérance du soi, elle est caractérisée par une forte production d'IL-10, de TGFb, une faible production d'IL-2 et l'absence de production d'IL-4 (Groux, 2001).

2.2.6.2. Rôle crucial des lymphocytes T CD4+ dans l'immunité spécifique anti-tumorale

Dans la plupart des cas de tumeurs dans un contexte non inflammatoire, l'activation des CD8+ naïfs est initiée par les cellules T CD4+ spécifiques par l'intermédiaire de l'activation des APCs (Toes et al., 1999).

Les cellules T CD4+ sont aussi essentielles dans la maintenance de la prolifération et des fonctions des effecteurs T CD8+ (CTLs) via la sécrétion des cytokines dont l'IL-2 est la plus connue. IL-2 participe à la différenciation et à la survie des CTLs, elle contribue à leur protection contre l'apoptose et l'anergie, à la persistance de leur capacité cytotoxique et au support de leur production de cytokines (Rosenberg et al., 1998).

En l'absence des lymphocytes T CD8+, des lymphocytes B et des cellules NK, les cellules T CD4+peuvent parvenir à inhiber la prolifération des cellules tumorales in vivo, et même à les lyser in vitro dans les modèles murins (Lundin et al., 2003; Flynn and Stockinger, 2003).

Les Th2 peuvent activer les lymphocytes B qui se différentient en plasmocytes. Les anticorps secrétés par ces plasmocytes contribuent à la réponse humorale anti-tumorale (Glennie and Johnson, 2000). De plus, on a démontré une collaboration entre l'immunité anti-tumorale cellulaire et humorale dans certains modèles (Reilly et al., 2001) (Fig.2.10).

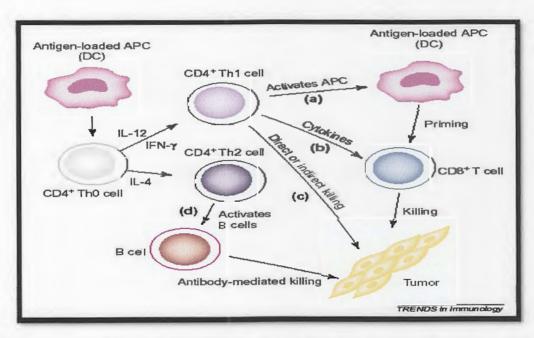


Fig.2.10. Rôle des cellules T CD4+ dans la modulation des réponses immunes anti-tumorales (Wang, 2001).

2.3. Mécanismes d'échappement des tumeurs à l'immunosurveillance

Malgré tous ces mécanismes performants et ces stratégies variées, la cellule tumorale échappe au système immunitaire puisque le cancer se développe (Chouaib et al., 1997). Plusieurs mécanismes ont été proposés. Le plus évident est :

• La faible immunogénicité des cellules tumorales :

La faible immunogénicité des cellules tumorales peut provenir de leur faible densité membranaire en complexes peptide- CMH-I ainsi que de leur incapacité à délivrer les signaux de co-stimulation. Contrairement aux agents infectieux, les cellules tumorales n'induisent pas de réaction inflammatoire ni de signaux de «danger », qui jouent un rôle majeur dans l'activation des cellules dendritiques. L'absence de second signal peut induire des phénomènes d'anergie des lymphocytes qui deviennent non répondeurs de l'antigène. A l'inverse, en présence de signaux T de danger, les mêmes antigènes peuvent être adressés à des CPA activées qui les présentent efficacement. Dans ce cas, les lymphocytes T spécifiques se différencient en CTL (Catros et al., 2003).

Perte ou diminution de l'expression des molécules du CMH-I

Une diminution de l'expression des molécules HLA de classe I rendait la tumeur moins sensible aux cellules T cytolytiques, ce qui constitue un stratagème fréquemment utilisé. Il s'agit d'une propriété commune aux métastases du cancer du sein, et aussi au cancer du col de l'utérus, pour le quel la perte de l'HLA-B44 dans les lésions précancéreuses est un indicateur pronostique de progression tumorale. Plutôt que de perdre l'expression de toutes les molécules de classe I et de

risquer ainsi d'attirer l'attention des cellules NK, les tumeurs peuvent ne perdre que l'expression des allèles de classe I capables de présenter des peptides antigéniques aux cellules T (**Delve et al., 2008**).

• Rôle des molécules de CMH non classique dans l'échappement tumoral : les protéines HLA-G et HLA-E

Comme nous l'avons vu dans le chapitre traitant de l'immunité innée, les cellules NK expriment des récepteurs inhibiteurs capables de bloquer leur activité cytotoxique. La molécule HLA-E, un ligand du récepteur inhibiteur CD94-NKG2A/B, est retrouvée à la surface de lignées de mélanomes et est capable d'inhiber in vitro la fonction cytotoxique de clones NK (Derre et al., 2006).

Par ailleurs, le groupe de Carossella a identifié à la surface de mélanomes une autre molécule du CMH non classique : HLA-G. HLAG a initialement était décrite comme inhibitrice de la fonction de cellules NK intervenant dans le contrôle de l'immunité foeto-placentaire. De nombreux travaux démontrent actuellement l'implication de cette molécule dans l'échappement de tumeurs à la surveillance par les cellules NK (Paul et al., 1999; Algarra et al., 2004).

Une sécrétion importante de facteurs immunosuppresseurs

On a également trouvé fréquemment que des tumeurs sécrétaient des agents immunosuppresseurs comme le TGF-B (transforming growth factor-\beta) et l'IL-10. Ces facteurs peuvent contribuer à contenir l'expansion des réponses immunitaires en induisant des populations de cellules T suppressives ou régulatrices, qui inhibent les réponses anti-tumorales. Des lymphocytes T régulateurs naturels (Tregs), qui préviennent normalement le développement de l'auto-immunité, peuvent également entraver les réponses des cellules T contre les tumeures.il convient aussi de garder à l'esprit que des défauts internes dans les mécanismes de mort cellulaire, qui ont facilité le développement de la tumeur, peuvent également rendre ces cellules résistantes à tous les effort des cellules T cytotoxiques et des cellules NK pour les éliminer (Delve et al., 2008) (Fig.2.11).

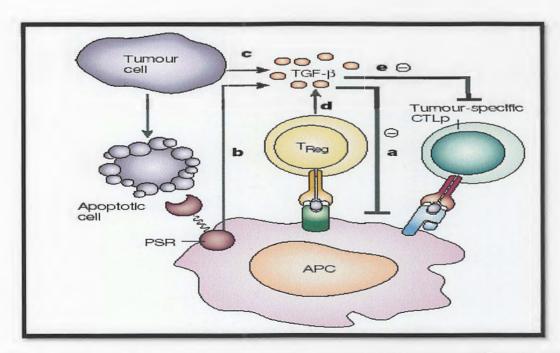


Fig.2.11. L'inhibition de la réponse anti-tumorale par le TGF-β. (Gorelik and Flavell, 2002).

• La contre attaque tumorale associée à l'expression de protéines de la famille du TNF (tumor nicrosis factor)

L'un des mécanismes les plus controversés dans l'échappement tumoral est associé à l'expression par les cellules tumorales des ligands des récepteurs de mort de la famille des TNFR. FasL (CD178) une protéine membranaire de la famille des TNF peut interagir avec son récepteur, Fas (CD95), et induire une cascade d'événements intracellulaires conduisant à la mort cellulaire par apoptose. FasL est exprimé sur les lymphocytes T activés et participe à l'homéostasie des lymphocytes T ainsi qu'à leur réponse cytotoxique comme nous l'avons vu précédemment (Siegel et al., 2000). Une diminution de l'expression de FAS et une augmentation de l'expression de FAS-L capable de lyser les CTL ou les cellules NK exprimant FAS (Bouet et al., 2004).

La sécrétion de VEGF (vascular endothelial cell growth factor)

De nombreuses tumeurs solides sécrètent de grandes quantités de facteurs angiogènes comme le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire ou VEGF, qui favorise le développement de nouveaux vaisseaux sanguins dont les tumeurs ont besoin. Certaines observations suggèrent que le VEGF pourrait supprimer la maturation des CD, et ces CD immatures ou partiellement différenciés seraient tolérogènes envers les antigènes qu'elles trouvent dans le voisinage de tumeur (Delve et al., 2008).

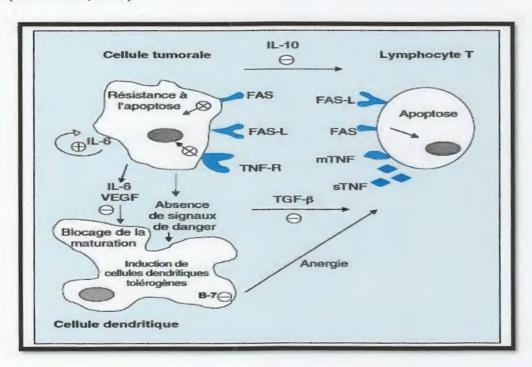


Fig 2.12. Mécanismes d'échappement de la cellule tumorale (Chouaib et al., 1997).

2.4. Les antigènes de tumeurs

La première caractérisation d'un antigène dit « associé aux tumeurs » (TAA) fut réalisée par le groupe de T BOON en 1991. Ces travaux pionniers réalisés à partir de cellules de mélanomes humains, ont permis d'identifier le gène MAGE (*Melanoma Antigen*) (Sarrabayrouse, 2007).

À la suite de ce travail pionnier, des centaines d'antigènes associés aux tumeurs et reconnus par le système immunitaire ont été isolés. Ils sont aujourd'hui classés en cinq grands groupes (Tableau.2.1), tous ces antigènes peuvent être reconnus par des anticorps ou des lymphocytes T de patients atteints de cancers. Ils constituent des cibles pour des stratégies d'immunothérapie (Quintin-colonna et al., 2009).

Tableau 2.1. Classification et quelques exemples d'antigènes tumoraux chez l'homme (Quintin-colonna et al., 2009).

Antigènes	Exempes	Expression tumorale
Antigènes de	Mart-1, gp100, Melan A,	Melanome
différenciation	PSA, PAP, PSMA	Cancer de la prostate
Antigènes du groupe	Mage 1-10	Melanome, Sein, Poumon,
« cancer testis »		Myélome
	NY-ES01	Melanome, Poumon, Vessie
Antigènes mutés	Caténine	Melanome, tumeur du foie
	CDK-4	Melanome
	Ras	Cancer de colon, pancréas,
		Poumon
Antigène surexprimés	Her2/neu	Adénocarcinome, Sein, rein
•		Poumon, vessie
	ACE	Adénocarcinome, colon,
		Poumon
Antigènes viraux	HPV	Col de l'utérus, ORL
	HCV, HBV	Cancer de foie
	Helicobacter Pylori	Cancer de l'estomac.



Chapitre 3: L'immunothérapie du Cancer

L'immunothérapie a pour but d'activer le système immunitaire d'un individu contre ses propres cellules tumorales jusqu'alors tolérées. Cette stratégie repose donc sur le fait qu'il faut activer les effecteurs de l'immunité et/ou augmenter l'immunogénicité des tumeurs (Eymard, 2008).

Les approches de cette thérapie peuvent être variées. On peut distinguer plusieurs types d'immunothérapie : immunothérapie active non spécifique, immunothérapie active spécifique, immunothérapie passive, et immunothérapie adoptive (Jian-Qing, 2005).

3.1. L'immunothérapie active non spécifique

L'immunothérapie non spécifique de cancer consiste en l'induction d'une réponse immunitaire anti-tumorale indépendante d'un antigène spécifique. Ce type de stratégie permet de cibler la majorité des tumeurs sans nécessiter l'identification d'antigènes spécifiques (paul et al., 2002).

3.1.1. Le traitement par les cytokines

Beaucoup de cytokines ont été clonées, exprimées et utilisées en thérapie anti-tumorale. Le tableau 3.1. Fournit des informations sur celles qui ont été étudiées de manière approfondie (Roitt et al., 2002)

Tableau 3.1. Traitement anti-tumorale par les cytokines (Roitt et al, 2002).

Cytokine	Type de tumeur et résultats	Effets des cytokines et mécanismes anti- tumoraux possibles
IFNα	 -Rémission prolongée de la leucémie à tricholeucocytes. - Faibles effets sur certains carcinomes. 	-Effet cytostatique possible sur la tumeur. -Augmentation de l'expression du CMH de classe I,cytostase.
ΙΓΝγ	-Inefficace par voie générale, rémission des carcinomatose péritonéales de l'ovaire.	-Augmentation du CMH classe I et II,activation des macrophages et des Tc,cytostase.
IL-2	-Rémission dans les cancers du rein et les mélanomes.	 -Activation des cellules T et prolifération, activation des cellules NK.
TNFα	-Peut réduire les ascites malignes.	-augmentation de l'adhérence des cellules

3.1.1.1 Les interleukines (PIL2)

De nombreuses études basées sur l'injection de cytokines telles que l'IL-2, administrée seule ou associée à des cellules cytotoxique autologues, ont été conduites. L'IL-2 est en effet une cytokine bien connue pour sa capacité à favoriser la prolifération et la différenciation d'effecteurs cytotoxiques spécifiques (lymphocytes T et non spécifiques (lymphocytes NK activés ou lymphocytes LAK) (Bach et Chatenoud, 2005).

De fortes doses d'IL-2 ont été administrées à des patients atteints de mélanome métastatique ou de cancer du rein, et une régression tumorale, au moins partielle, a été observée chez 15-20% des patients, certains patients bénéficiant d'une régression complète.

Les effets bénéfiques de doses élevées d'IL-2 peuvent être dus à la stimulation de cellules T spécifiques préexistantes ou à l'activation de cellules NK activées par l'IL-2 ou l'IL-12, les cellules NK sont capables de tuer une variété de nouvelles cellules tumorales in vitro et, sur base des observations faites chez des souris avec des glandes mammaires porteuses de l'oncogène HER-2/neu,il ne serait pas déraisonnable de lancer des essais de traitement systématique à l'IL-2 chez des patients cancéreux avec une maladie résiduelle minimale afin de prévenir les récidives et d'inhiber les métastases naissantes (Delve et al., 2008).

L'administration de doses élevées d'IL2 associées à l'IFN- α s'accompagne d'effets secondaires sévères notamment de syndrome grippal et de fuites capillaires. Ces effets peuvent être considérablement diminués en utilisant la voie sous-cutanée au lieu de la voie intraveineuse. D'autres perspectives prometteuses existent, en particulier l'utilisation de la voie locale à proximité de la tumeur (Heinzer et al., 2002).

3.1.1.2. Les interférons (IFN)

De grandes quantités d'interférons IFN-α, IFN-β, IFN-γ purifiés recombinants sont maintenant disponibles. L'activité anti- tumorale médiée par les interférons peut mettre en œuvre divers mécanismes. Les trois types d'interférons augmentent l'expression des molécules de classe I du CMH sur les cellules tumorales (Kindt et al., 2008). L'IFNγ stimule les fonctions cytotoxiques des CTLs, des cellules NK et des monocytes /macrophages activés (Mannel et Falk, 1983).

D'autre part, cette molécule induit l'expression des molécules du CMH de classe I et II, permettant ainsi d'augmenter l'immunogénicité des cellules tumorales et d'améliorer la présentation antigénique par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) (Rees et Mian, 1999). Les interférons pourraient agir par restauration de l'expression du CMH et donc par augmentation de l'activité des CTL contre les tumeurs. De plus, elles inhibent in vitro la division cellulaire des cellules normales ainsi que celle des cellules transformées par un processus malin (Kindt et al., 2008).

Dans des essais utilisant l'IFN-α et l'IFN-β, un taux de réponse objective de 10-15% a été observé chez des patients atteints d'un cancer du rein, de mélanome ou de myélome, un taux de réponse d'environ 20% dans les cas de sarcome de kaposi, environ 40% de réponses positives dans divers lymphomes et un taux remarquable de 80-90% dans la leucémie à tricholeucocytes ou le mycosis fongoïde.

Dans des maladies comme le cancer rénal et la leucémie à tricholeucocytes, les IFN ont induit des réponses dans une proportion sensiblement plus élevée de patients que ne l'on fait les traitements conventionnels. Toutefois, d'un point de vue plus large, la plupart des chercheurs considèrent que la place des IFN sera en thérapie combinée, par exemple, avec une immunothérapie active ou avec divers agents chimio thérapeutiques ou l'action synergique a été observée dans des modèles de tumeurs murines. Les IFN-α et β agissent en synergie avec l'IFN-γ et celui-ci agit en synergie avec le TNF. L'IFN-α sensibilise au rayonnement et son aptitude à augmenter l'expression des récepteurs de l'œstrogène sur des cellules de cancer du sein en culture suggère la possibilité de combiner l'IFN aux anti-œstrogènes dans cette maladie (Delve et al., 2008).

3.1.1.3. Facteurs de nécrose tumorale TNF

Dans certaines circonstances, les facteurs de nécrose tumorale TNF- α et TNF- β ont une activité anti- tumorale directe en tuant certaines cellules cancéreuses ou en réduisant la vitesse de prolifération d'autres, tout en épargnant les cellules normales.

En présence de TNF- α ou de TNF- β , une tumeur subit une nécrose hémorragique visible et une régression. Le TNF- α inhibe la vascularisation induite par les tumeurs (angiogenèse) en lésant les cellules endothéliales vasculaires au voisinage d'une tumeur et donc en diminuant

l'influx du sang et de l'oxygène nécessaires à une croissance progressive du cancer (Kindt et al., 2008).

La toxicité systémique a limité l'utilité du TNF, qui a montré une hépatotoxicité grave et rapide dans des modèles animaux ; son usage dans le traitement du cancer est donc limité (Delve et al., 2008).

3.1.2. Le traitement par les chimiokines

Les chimiokines peuvent être classées en deux groupes (Sallusto et al., 2000).

- Les chimiokines constitutives sont impliquées dans les mouvements des leucocytes chez l'individu sain.
- Les chimiokines inductibles permettent recruter localement des cellules immunitaires sur un site d'inflammation.

En effet, l'injection intratumorale de la chimiokines SLC recombinante (Secondary Lymphoid tissue Chemokine) entraine le recrutement in situ de lymphocytes T CD4+/C8+ et de cellules dendritiques, ceci conduisant au rejet des tumeurs (Sharma et al., 2000). Les chimiokines permettent également de médier d'autres propriétés exploitables dans des approches anti-tumorales. Par exemple, les chimiokines inductibles IP-10 et MIG participent à l'activité anti-tumorale médiée par l'IL-12 en inhibant la néovascularisation de la tumeur (kanegane et al., 1998).

Du fait de la découverte relativement récente de ces molécules, seuls quelques essais cliniques de phase I utilisant des chimiokines ont été rapportés. Des patients atteints de carcinome du colon ont été traités par une combinaison de chimiokine PF4 (facteur plaquettaire humain recombinant) recombinante et de 5-FU (5-Fluoro-Uracile) (Belman et al., 1996). Cette étude montre l'innocuité du traitement, mais n'a pas permis d'observer de réponse clinique objective. Le transfert adénoviral de gènes codant la lymphotactine et atteints de neuroblastome (Brenner et al., 2000).

3.2. L'immunothérapie active spécifique (La vaccination)

• La nature de l'antigène cible

Les antigènes potentiellement utilisables pour une stimulation vaccinale sont ceux identifiés comme cibles des lymphocytes B ou T. Ce sont des protéines étrangères de type viral ou des protéines du soi mutées et présentant des néo-épitopes. Enfin, il s'est avéré qu'une grande proportion des épitopes cibles de la réponse CTL anti-tumorale sont issus de protéines du soi. Leur détection par le système immunitaire implique une levée de tolérance ce qui devrait, théoriquement, provoquer une réaction auto-immune (Gilboa, 1999).

• Nature d'un agent vaccinal

L'antigène tumoral tel qu'il est apporté par la cellule tumorale n'est en principe pas ou peu immunogène et le rationnel d'une « vaccination » repose sur le fait que l'antigène, pour induire une réponse anti-tumorale, doit être administré de façon plus « immunogénique ». Dans les préparations vaccinales, l'antigène peut être délivré sous différentes formes, des données précliniques existent pour une grande part d'entre elles et des données cliniques sont en cours d'évaluation pour certaines préparations (Zitvogel et Faure, 1999).

3.2.1. La vaccination par antigènes tumoraux

Avant l'identification des TAA (tumor associated antigen), les approches vaccinales consistaient à immuniser les patients avec des cellules tumorales entières irradiées (autologues ou allogéniques), des cellules tumorales génétiquement modifiées (capable d'exprimer certaines molécules de co-stimulation ou de secréter certaines cytokines), des fusions de cellules tumorales

et d'APC (Gong et al., 2000) ou des extraits de cellules tumorales (lysats, membranes, HSP...) administrés en présence ou non d'adjuvants et de cytokines.

L'identification de différents TAA a rendu les stratégies d'immunisation active contre les tumeurs de plus en plus spécifiques. De telles stratégies vaccinales ont pour objectif la stimulation active du système immunitaire du patient, réfractaire aux traitements classiques, afin d'activer spécifiquement ses défenses contre la tumeur primaire et ses métastases (Restifo et al., 2000).

3.2.1.1. Vaccins à base de peptides

L'objectif est, par une administration systémique de peptides, de déclencher l'expansion in vivo de précurseurs de lymphocytes T cytotoxiques spécifiques de TAA (tumor associated antigen) qui pourront être mobilisés aux sites tumoraux pour détruire les cellules tumorales (Rosenberg et al., 1998).

Le rationnel pour l'utilisation de peptides en vaccination anti-tumorale repose sur les données d'immunologie fondamentale. Les antigènes étant reconnus par le système immunitaire sous la forme d'un complexe CMH-peptide, les peptides thérapeutiques doivent pouvoir se lier à un allèle du CMH, et le complexe CMH-peptide correspondant doit être exprimé à la surface des cellules tumorales (Gilboa et al., 1999). Ces stimulations induisent une expansion des cellules effectrices qui reconnaissent le complexe CMH-peptide et qui sont capables d'éliminer les cellules tumorales, voire d'induire le rejet de la tumeur (Pietersz et al., 2000).

L'approche vaccinale à base de peptides implique plusieurs étapes importantes qui consistent premièrement à identifier les peptides appropriés, deuxièmement à étudier leur immunogénicité in vitro et à formuler un produit sûr à employer dans les essais cliniques, troisièmement à améliorer éventuellement l'immunogénicité de peptides (Xiao-Fei, 2007).

A. Les essais cliniques de vaccins peptidiques

Pendant la période de 1985 à 1998, beaucoup d'attention a été donnée au rôle des cellules T CD8+ parce que la plupart des tumeurs sont positives pour HLA I, mais négatives pour HLA II (Mandelboim et al., 1995). Aussi, une variété importante de peptides restreints aux molécules HLA I ont été inclus dans différents vaccins, avec ou sans adjuvant et ont été testés chez des sujets atteints de cancer. Le modèle clinique le plus utilisé pour la vaccination peptidique est le mélanome malin (Berzofsky et al., 2004).

En plus du mélanome, la vaccination peptidique a été aussi utilisée dans d'autres cancers, comme les cancers pancréatiques et du col de l'utérus. Les peptides utilisés comme vaccins sont issus de la protéine oncogène KRas, connue pour être mutée dans 90% des cancers pancréatiques, et du HPV exprimé dans le carcinome intra-épithelial cervical de l'utérus(CIN). Ces résultats montrés aussi dans le tableau.3.2 semblent prometteurs, puisque les auteurs ont observé une survie globale augmentée dans le cancer pancréatique et un taux de réponse de 50% dans les CIN (Parmiani et al., 2003). Les résultats de quelques essais cliniques sont récapitulés dans le tableau.3.2.

En raison de la mise en évidence du rôle des lymphocytes T CD4+ dans le contrôle de l'expansion tumorale, des efforts importants ont été faits pour identifier des épitopes T CD4+ dans différents antigènes comme MAGE-A, HER-2/neu et NY-ESO 1. Certains épitopes T CD4+ identifiés ont été combinés dans des vaccins comportant des épitopes T CD8+. Par exemple, un épitope T CD4+ putatif de HER-2/neu p369-384 comprenant un épitope p369-377 de HLA-A2 a été injecté avec du GM- CSF et testé chez 19 patients HLA-A2 et HER2/neu positifs. 62% des patients ont développé des réponses de lymphocytes T CD4+ et CD8+. Les réponses vis à vis de p369-377 sont de longue durée et détectables chez les patients un an après la vaccination (Knutson et al., 2001).

Ces résultats montrent que l'épitope T CD4+ est vraiment capable d'aider à l'induction des réponses T CD8+ et de les maintenir sur une longue durée (Xiao-fei, 2007).

B. Les inconvénients des immunisations peptidiques

- Éventuelle instabilité in vitro et in vivo du peptide.
- Éventuelles inductions de tolérance pouvant entraîner une flambée tumorale.
- Potentiellement après immunisation par de fortes doses de peptides, le recrutement de CTL de basse affinité et l'apoptose des CTL de haute affinité (Zitvogel et Faure, 1999).
- L'application des vaccins à base de peptides est limitée par la restriction qu'impose les molécules HLA et la nécessité de définir les epitopes. Ces limites peuvent être surmontées en employant des vaccins à base de protéines (Xiao-Fei, 2007).

Tableau.3.2. Vaccinations peptidiques: essais de phase I/II

Tumeur	Vaccins peptidiques	Adjuvant	Nombre des patients	Réponse clinique	%	Références
Mélanome	Gp100 (209)- 2M	IFA+IL-2	31	1GR ,12 PR	42	(Rosenberg et al 1998).
	MART-127-35	IFA	18	1PR	5	(Cornier et al 1997).
	Gp100	IFA+IL- 12 or GM- CSF	27	0	0	(Rosenberg et al 1999).
	MART-1 ₂₇₋₃₅	IFA	25	>DFS	NA	(Wang et al 1999).
	Gp100 (210M) +tyrosine	IFA±IL- 12	48	>DFS	NA	(Lees et <i>al</i> 2001).
	MAGE-3.A1	None	25	3CR, 4PR	28	(Marchand et al 1999).
	Tyrosine	GM-CSF	18	0	0	(Scheibenbo gen et al 2000).
	HSPPC-96	None	28	2CR, 3SD	-	(Belli et al 2002).
Melanome et autres	NY-ESO-1	GM-CSF	12	3SD	25	(Jager et <i>al</i> 2000).
Cancer pancreati- que	K-Ras /12	GM-CSF	48	>OS	NA	(Gjersten et al 2001)
CIN	HPV- 16/E7+KSS- PADRE	IFA	18	3CR, 6PR	50	(Muderspac h et al 2000)
CML	P210+molgra mostine	QS-21	16	7CR	44	(Bocchia et al 2005)

3.2.1.2. Vaccins à base de protéines

Les antigènes utilisés sous forme soluble pourraient offrir l'avantage, en association avec un adjuvant, de déclencher des réponses lymphocytaires T CD4+ et CD8+ pluri-épitopiques (c'est-à-dire non sélectives d'haplotype du CMH) ainsi que des réponses lymphocytaires B (Bittinotti et al., 1998). De plus, les vaccins antigéniques protéiques déclenchent plutôt des réactivités Th2 dans des modèles précliniques murins, favorisant les réponses humorales IgG1, IgG2a et IgE (Disis et al., 1996).

A. Les essais cliniques des vaccins protéiques

Il y a peu d'études effectuées au moyen de protéines. La partie la plus délicate réside dans le choix de l'adjuvant :

Dans l'étude de Marchant et al, la protéine recombinante MAGE-A3 a été combinée avec l'adjuvant SBAS-2 contenant MPL et QS21 et injectée à 57 patients atteints de cancer MAGE-A3 positif. Ce vaccin était bien toléré par les patients. Finalement 2 réponses partielles, 2 réponses intermédiaires et un symptôme stable ont été observés (Marchand et al., 2003).

L'administration des antigènes MART-1, MAGE1 et MAGE3 par voie sous-cutanée, seuls ou en association avec des adjuvants variés (KLH, IL-12, GM-CSF, IL-2, chimiothérapie), permet d'induire des réponses cliniques objectives chez environ 20 % des patients sans apparente toxicité (Blay et al., 2000).

3.2.1.3. Vaccins à base d'ADN nu

L'injection intramusculaire de séquences nues d'ADN conduit à l'expression de gène et la génération de réponses immunes. Ces ADN plasmidiques se composent d'un gène codant pour l'antigène et de séquences promotrices qui régulent l'expression constitutives de l'antigène. Ces plasmides peuvent être conjugués avec des particules d'or et propulsés dans la peau à l'aide d'un pistolet qui utilise de l'hélium comme agent de propulsion.

L'antigène protéique produit par les cellules cibles (habituellement des myocytes ou des fibroblastes, selon l'itinéraire d'injection) est capté par les APCs de l'hôte, dégradé et présenté au système immunitaire dans les ganglions. Comme toutes les stratégies vaccinales basées sur des antigènes définis, l'utilisation d'ADN nécessite d'identifier les cibles antigéniques, de les cloner et de s'assurer de leur expression dans les tissus.

Le principal handicap de cette stratégie est le faible pouvoir immunogénique des ADN nus chez l'homme alors qu'il semble très élevé chez la souris. En particulier, les réponses anti-tumorales sont faibles (**Ribas et al., 2003**).

A. Les inconvénients des vaccins à base d'ADN nu

Les inconvénients théoriques mais non prouvés des vaccins à ADN sont :

- Les risques de mutagenèse insertionnelle.
- La montée du titre d'anticorps anti-ADN et donc d'auto-immunité.
- La tolérance induite par la durée prolongée de l'expression et la persistance antigénique (Boczkowski et al., 1996).

3.2.1.4. Vaccins à base de vecteurs viraux

Une variété de vecteurs viraux initialement prévus pour la thérapie génique a été adaptée à l'immunothérapie du cancer. Les séquences d'ADN d'antigènes tumoraux peuvent être insérées dans des poxvirus atténués qui sont incapables de se répliquer chez les mammifères (tels que vaccinia Ankara, fowlpox, ou canarypox modifié).

D'autres vecteurs incluent des vecteurs viraux recombinants (adénovirus, retrovirus, lentivirus), qui sont des virus modifiés. Ils ont été mutés de manière à ne pas pouvoir produire de virions infectieux après la primo infection d'une seule cellule cible. Ils expriment toutefois de

manière efficace le gène étranger inséré dans le vecteur. L'intérêt de la vectorisation d'un antigène est de le diriger dans la voie de présentation des molécules du HLA I et HLA II.

Cette forme d'immunisation génétique a également eu comme conséquence des réponses immunes faibles chez l'homme, bien que les vecteurs poxviraux soient démontré une capacité claire de stimuler les cellules T (Ribas et al., 2003).

A. Les essais cliniques de vaccins à base de vecteurs viraux

Marshall et al ont rapporté les résultats d'une étude clinique de phase I, fondée sur l'administration chez 18 patients d'un vecteur avipox recombinant exprimant l'antigène carcino-embryonnaire (CEA). Ils ont pu mettre en évidence une augmentation de la fréquence des CTL anti- CEA dans le sang périphérique des patients HLA-A2 immunisés (Marshall et al., 1999).

Des travaux tentant d'optimiser la présentation, par les molécules du CMH I et du CMH II, d'antigènes codés par des vecteurs poxviraux ont été rapportés. Par exemple, des vecteurs permettant d'augmenter la dégradation d'antigènes dans les cellules infectées ou de cibler les épitopes vers le réticulum endoplasmique, ont été décrits (Hwang et Sanda, 1999).

Il semble également que l'efficacité vaccinale des vecteurs poxviraux puisse être augmentée en utilisant des promoteurs viraux plus forts pour diriger l'expression de l'antigène ou grâce à la co-expression du gène codant l'antigène avec un ou des gènes codant des immunomodulateurs (cytokines, molécules de co-stimulation) (Hwang et Sanda, 1999).

D'autres vecteurs, notamment dérivés de l'alpha virus ou de bactéries sont également en cours d'évaluation (Sirard et al., 1999).

3.2.2. Vaccins à base de cellules

3.2.2.1. Vaccins utilisant des cellules tumorales entières

Les premiers vaccins anticancéreux étaient composés de cellules tumorales entières préalablement irradiées. Des cellules tumorales autologues sont obtenues à partir des tumeurs excisées par le chirurgien puis utilisées comme vaccin. Chaque patient est vacciné avec ses propres cellules tumorales. Ces cellules tumorale sont irradiées ou atténuées pour empêcher leur prolifération in vivo et réinjectées chez des patients avec ou sans immunomodulateurs tels que BCG ou C. parvum (Kim et al., 2002).

Cette stratégie présente l'intérêt d'immuniser contre tous les antigènes associés à la tumeur. Cependant, ces vaccins composés de cellules autologues nécessite qu'un spécimen tumoral soit obtenu pour chaque patient. Pour éviter ce problème, des vaccins allogéniques de cellules tumorales ont été formulés en lysats et obtenus à partir de lignées cellulaires stables dérivées de tumeurs d'autres patients. L'efficacité des vaccins allogéniques repose sur l'existence d'antigènes partagées entre les différentes tumeurs et qui sont indépendant du donneur. Les vaccins allogéniques ont l'avantage d'être plus aisément applicables à un plus grand nombre de patients indépendamment de la disponibilité de la tumeur (Ribas et al., 2003).

A. Les inconvénients des vaccins à base de cellules tumorale entières

Un inconvénient important des vaccins à base de cellules tumorales entières est que ces préparations ne sont que faiblement immunogènes. En effet, la majorité des essais cliniques portant sur ces vaccins n'ont pas pu clairement démontrer d'activité anti-tumorale (Ribas et al., 2003).

3.2.2.2. Vaccins cellulaires tumoraux génétiquement modifiés (VTGM)

Ces vaccins cellulaires tumoraux génétiquement modifiés (VTGM) ont été efficaces dans les nombreux modèles précliniques murins par des mécanismes d'action immunologique variés selon la nature du transgène (Forni et al., 1995).

A. Transfert des gènes du complexe majeur d'histocompatibilité

L'expression des gènes codant les CMH de classe I et/ou II est fréquemment altérée à la surface de nombreuses tumeurs (Garrido et al 1997). Afin de restaurer l'expression de ces gènes et ainsi d'augmenter l'immunogénicité des cellules tumorales murines, ces dernières ont été transfectées avec un gène codant un CMH de classe II.

L'implantation de ces cellules génétiquement modifiées chez la souris n'aboutit pas à la formation d'une tumeur et génère une réponse immunitaire de type mémoire impliquant la stimulation des cellules T CD4+ auxiliaires (Chen et al., 1994). De même, le transfert rétroviral in vivo d'un gène codant un CMH de classe II humain permet d'inhiber la tumorigénicité de cellules dérivées de neuroblaslomes grâce à l'augmentation de la réponse immunitaire spécifique (Hock et al., 1995).

La surexpression d'un CMH de classe I à la surface de cellules tumorales faiblement immunogènes, permet quant à elle d'augmenter la réponse anti-tumorale médiée par les cellules T CD8+ (Huick et al., 1984). Le transfert *in vivo* par lipofection d'un gène codant un CMH de classe I allogènique permet d'induire une réponse immunitaire contre des cellules tumorales faiblement immunogènique. Cette réponse est ensuite capable de protéger ces animaux contre la croissance des cellules tumorales parentales (Wahl et al., 1995).

B. Les molécules de co-stimulation

Divers groupes de recherche ont démontre que l'immunité anti-tumorale peut être augmentée en fournissant le signale de co-stimulation nécessaire a l'activation des précurseurs des CTL (CTL-P, de CTL precursors).

Lorsque des CTL-P de souris sont incubes avec des cellules de mélanome in vitro, la reconnaissance de l'antigène s'effectue, mais en l'absence de signale de co-stimulation, les CTL-P ne prolifèrent pas et ne se différencient pas en CTL effecteurs. Cependant, lorsque les cellules de mélanome sont transfectées par le gène qui code le ligand B7, les CTL-P se différencient alors en CTL effecteurs.

Ces découvertes offrent la possibilité que des cellules tumorales transfectées par le B7 puissent être utilisées pour induire une réponse CTL in vivo. Par exemple, lorsque P. Linsleyw, L. Chen et leurs collaborateurs ont injecté des cellules de mélanome B7+ a des souris porteuses d'un mélanome, les mélanomes ont complètement régressé chez plus de 40% des souris. S.Townsend et J. Allison ont utilise une approche semblable pour vacciner des souris contre le mélanome malin. Les souris normales étaient tout d'abord immunisées par des cellules de mélanome transffectées par le B7 et irradiées, puis exposées à des cellules de mélanome malignes nom modifiées.

On a constaté que le « vaccin » protégeait un fort pourcentage de souris. On espère qu'un vaccin semblable pourrait prévenir des métastases après une ablation chirurgicale d'un mélanome primaire chez les patients humains (Kindt et al., 2008).

C. Les inconvénients des vaccins à base de VTGM

Les vaccins à base de cellules tumorales entières génétiquement modifiées présentent des risques pour la santé des patients. Le plus sérieux est le risque d'induire une maladie autoimmune. Ceci a d'ailleurs été observé dans des modèles animaux, ainsi que lors d'essais cliniques (Ribas et al., 2003).

3.2.2.3. La vaccination par cellules dendritiques (CD)

La capacité des CD d'induire des réponses immunes anti-tumorales *in vivo* a été documentée dans beaucoup de modèles animaux. Ces expériences ont été réalisées par obtention in vitro de CD, par le chargement des CD avec l'antigène tumoral et par l'injection de CD chargées avec l'antigène dans les animaux (Fong and Engleman, 2000).

La plupart des essais réalisés à ce jour ont utilisé des CD de type myéloïde matures ou immatures générées à partir de monocytes du sang périphérique du patient après culture in vitro avec de l'IL-4 et du GM-CSF (Buelens et al., 2002). Elles peuvent ainsi être obtenues à partir de la moelle osseuse (Coulon et al., 1997), de sang du cordon et à partir de cellules souches hématopoïétiques CD 34+.

Ces cellules peuvent ensuite être incubées avec des peptides qui se lient sur leurs molécules HLA de classes I et II; elles peuvent aussi être incubées avec la protéine qui sera dégradée en petits peptides. Elles peuvent enfin être infectées par un virus recombinant défectif porteur de la séquence codant pour l'antigène (Mortier et al., 2004).

Les DCs chargées sont capables de produire des réponses immunes spécifiques des tumeurs et possèdent une activité anti-tumorale (Fong and Engleman, 2000).

Afin de potentialiser l'efficacité de cette approche vaccinale par cellules dendritiques, plusieurs voies de recherche sont actuellement en cours d'évaluation :

Le nouveau type de CD obtenu après mise en culture de monocytes en présence d'IL-3 et d'INF-β42 se distingue des 2 autres sous types de CD que sont les CD myéloïdes (CD11c+ et CD123-) et lymphoïdes (CD11c- et CD 123+) (Caux, 1998). Ce nouveau type de CD caractérisée par :

- Un état de maturation plus élevé à l'état de base (expression plus importante des molécules HLA et de co-stimulation).
- Leur capacité d'induire à la fois une réponse Th1 et Th2 (Hung et al., 1998).

Une autre approche également très prometteuse est représentée par les cellules (Mortier et al., 2004) dendritiques « pulsées » in vivo : Les premiers vaccins utilisaient empiriquement des adjuvants (BCG) mélangés à des cellules tumorales autologues irradiées. Cette méthode est une manière indirecte de générer une réponse CTL contre la tumeur en « pulsant » in vivo les cellules dendritiques avec plusieurs antigènes tumoraux, provoquant probablement une immunisation pluri-épitopique (Papillon et al., 2001).

A. Les conditions nécessaires à l'éventuel succès de cette approche

- Immunogénicité de la tumeur.
- Fonctionnalité de l'immunité cellulaire T.
- Masse tumorale faible (Papillon et al., 2001).

B. Les limites des vaccins à base des cellules dendritiques

Les modalités de chargement du peptide font également l'objet de discussions. Les développements actuels privilégient l'utilisation de peptides. Les inconvénients sont l'instabilité du complexe CMH: peptide, la restriction HLA et le nombre d'antigènes tumoraux reconnus. De plus, la tumeur perd l'expression des antigènes après immunisation (par un épitope donné) par sélection de clones antigènes défectifs, mais aussi CMH I négatifs (Jager et al., 1997). Une immunisation pluri-épitopique permettrait une destruction plus importante de la tumeur (cellules dendritiques « pulsées »ex vivo avec utilisation de lysats tumoraux) (Zitvogel et Faure, 1996).

Les cellules dendritiques sont uniques pour chaque malade, puisque dérivées de ses propres cellules sanguines. Il est dès lors possible que l'aptitude des cellules dendritiques à stimuler in vivo des CTL soit variable d'un cas à l'autre. Cette hétérogénéité fonctionnelle interindividuelle a été trouvée dans plusieurs études. Une différence entre les cellules dendritiques des sujets sains et des sujets porteurs de cancers du sein a également été mise en évidence (portant principalement sur la sécrétion d'IL-12 et l'expression des molécules de co-stimulation). Un moyen de pallier cette variabilité est de doser les cellules dendritiques en termes d'activité fonctionnelle. Cette donnée devra être prise en compte dans les essais cliniques futurs (Papillon et al., 2001).

3.3. Immunothérapie passive

L'immunothérapie passive consiste à injecter des anticorps monoclonaux spécifiques. La première injection a eu lieu en 1982 : Levy et al. Ont administré l'anticorps monoclonal anti idiotype d'immunoglobuline à un patient autologue atteint de lymphome B. Il s'en est suivi une rémission complète (Miller et Maloney, 1982).

3.3. 1. Production des anticorps monoclonaux

En 1975, Cesar Milstein et Georges Kohler réussirent à développer une technique permettant de produire des anticorps in vitro, a partir de cellules hybrides résultant de la fusion entre des lymphocytes B murins et un myélome de la même espèce (Köhler et Milstein, 1975) (fig.3.1). Chaque clone cellulaire hybride, une fois isolé, produit le même anticorps qui est donc qualifie de monoclonal.

La mise ou point de ce procédé résulte en fait de la combinaison des travaux de George Byrski sur la production de cellules hybrides, de Michael Potter sur l'établissement de lignées myélomateuses murines in vitro, de Yochio Okada sur la fusion cellulaire par le virus de Sendai et de John Little Field sur des cellules comportant des déficiences enzymatique (Barski et al., 1960; Littlefield et al., 1964).

Grace à cet ensemble d'avancées techniques, Köhler et Milstein ont donc réussi à fusionner des splenocytes provenant de souris immunisées avec un myélome murin déficient pour une enzyme nécessaire à la biosynthèse des nucléotides par la voie de sauvetage (opposée à la voie de novo, l'HGRPT (hypoxantine-guanine phospho-ribosyl transférase). Cette déficience enzymatique permet de sélectionner facilement les cellules hybrides (ou hybridomes) grâce a un agent de sélection ajoute ou milieu de culture, l'aminopterine. Celle-ci bloque la seule voie de biosynthèse des nucléotides qu'il reste aux cellules myélomateuses non fusionnées (la voie de novo), permettant d'une part, d'induire la mort de ces cellules, et d'autre part de sélectionner par complémentation génique les hybridomes issus de la fusion cellulaire.

Le milieu de culture sélectif contient également de l'hypoxantine qui assure la synthèse des bases puriques le temps que la complémentation se mette en place.et de la thymidine qui permet de compenser l'effet antagoniste indésirable de l'aminopterine sur la thymidylate synthèse. Le milieu sélectif (HAT) pour hypoxanthine, aminopterine, thymidine (fig.3.1).

Les lymphocytes B non fusionnés vont, quant à eux, disparaitre au bout de quelques jours puisqu'ils sont incapables de se multiplier *in vitro*, les hybridomes ainsi sélectionnés ont donc :

- La capacité de se multiplier indéfiniment.
- La capacité de secréter des anticorps.

L'obtention de clones uniques secrétant des anticorps monoclonaux spécifiques pour la cible nécessite des étapes supplémentaires de dilution limites pour atteindre un stade clonal. Et de criblage pour vérifier la liaison spécifique a l'antigène. (Cosimi et al., 1981).

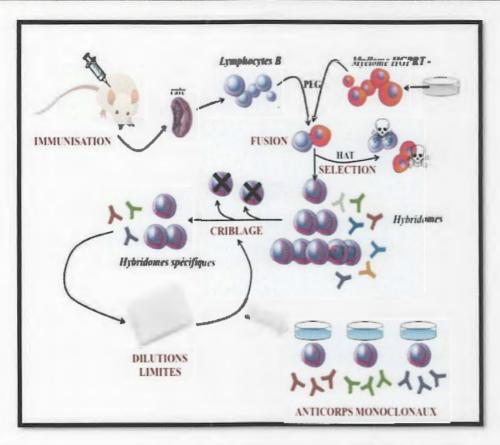


Fig.3.1. Production des anticorps monoclonaux d'après Köhler et Milstein. (Bertrand, 2012).

3.3.2. Les Types des anticorps monoclonaux

Compte tenu des effets secondaires importants dus à l'utilisation des anticorps thérapeutiques murins, il a été indispensable de développer rapidement d'autres types d'anticorps (plus humains) pour pallier ces problèmes. Les progrès des technologies liées a l'ADN recombinant et à l'ingénierie des protéines ont permis de générer successivement des anticorps chimériques, humanisés puis totalement humain, redonnant ainsi un nouvel essor à l'utilisation thérapeutique des anticorps monoclonaux (Fig.3.2) (Carter, 2006; Charmes et al., 2009).

3.3.2.1. Les anticorps murins

Sont les moins nombreux sur le marché à cause des nombreux effets secondaires qu'ils déclenchent (Hwang et Foote, 2005). Ils sont utilises rarement, en cas d'échec des autres traitements pour limiter les réactions immunitaires HAMA (human anti-mouse antibody), Les anticorps murins peuvent être utilises sous forme de fragment Fab ou Fab'2 comme cela est le cas pour le Metuximab (approuve en chine), un fragment Fab'2 radio-marqué indique pour le traitement des hépato-carcinomes.

Pour des applications en cancérologie, les anticorps murins peuvent être couples a des toxines ou à des radio-isotopes afin d'améliorer leur efficacité et ainsi limite les doses et la répétition des injections (Ibritumomab, tositumomab). (Orlandi et al., 1989).

3.3.2.2. Les anticorps recombinants chimériques et humanisés

Des 1984, des anticorps chimériques comprenant des parties constantes humainés et des parties variables murines sont obtenus (Boulianne et al., 1984; Morison et al., 1984). Ces anticorps chimériques comportent environ 75% de séquences humainés, et un fragment Fc totalement humain. (Hwang et Foote, 2005).

Ainsi d'autre anticorps dit humanisés, ne présentant que 10% de séquences murines, ont vu le jour des 1986 (Jone et al., 1986).

3.3.2.3. Les anticorps recombinant entièrement humains

Se sont des anticorps complètement humains et neuf anticorps thérapeutiques humains sont actuellement sur le marché. Ces anticorps sont en théorie (transparents) pour le système immunitaire des patients et évitent les réactions d'hypersensibilité observées avec les anticorps contenant encore de fragment murin (Hwang et Foote, 2005).

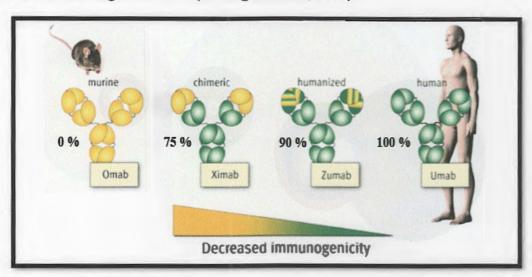


Fig.3.2. Les différentes générations d'anticorps thérapeutique (Bertrand, 2012).

3.3.3. Mécanismes d'action des anticorps monoclonaux

3.3.3 1. Les anticorps monoclonaux non-conjugués

A. Mécanismes effecteurs immunotransmis

Les anticorps monoclonaux ne sont pas en soi cytotoxiques pour une cellule cible. Ils induisent en revanche des effets cytotoxiques (par exemple contre les cellules tumorales) par une interaction avec le système du complément ou avec des cellules effectrices (lymphocytes T, monocytes, granulocytes, néosinophiles, etc..).

Les effets cytotoxiques générés par l'activation de la cascade du système du complément et par la cytotoxicité induite par le complément sont globalement désignés par le terme de Complement-Dependent Cytotoxicity (CDC) (Gelderman et al., 2004). Les mécanismes effecteurs qui font appel à des cellules effectrices secondaires sont appelés : Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity (ADCC) (Casadevall et Pirogski, 2003).

L'activation de la cascade du complément et celle des cellules effectrices se fait par l'intermédiaire d'hydrates de carbone de la partie Fc de l'anticorps.

La partie Fc de l'IgG1 humaine est particulièrement efficace dans l'activation de la cascade du complément et des cellules effectrices chez l'homme. La région constante de l'IgG1 humaine est par conséquent privilégiée dans la fabrication des anticorps monoclonaux chimères et humanisés ayant pour objectif une cytotoxicité in vivo aussi puissante que possible (Ochsenbein, 2008).

B. Actions biorégulatrices

Les anticorps monoclonaux peuvent cependant aussi induire des effets thérapeutiques sans devoir activer des mécanismes effecteurs immunologiques. Ils peuvent bloquer des récepteurs cellulaires de surface ou neutraliser des ligands solubles (VEGF, TNF-a).

Les anticorps peuvent aussi entraîner la transduction directe de signaux intracellulaires par *cross-linking* de récepteurs. Ceci peut induire, suivant le récepteur, l'apoptose immédiate de la cellule.

Un exemple d'anticorps monoclonal à effet biorégulateur est le trastuzumab (Herceptin®), qui se lie au récepteur *epidermal growth- factor family* (HER-2/neu). Le blocage de ce récepteur réduit le potentiel prolifératif des cellules qui expriment le HER-2/neu de manière excessive. On notera néanmoins que les effets biorégulateurs sont souvent difficiles à distinguer des effets immunotransmis. Il existe précisément pour le trastuzumab des données expérimentales (Ochsenbein, 2008).

3.3.3.2. Immunoconjugués: anticorps porteurs

Le terme d'immunoconjugué est utilisé pour décrire des anticorps monoclonaux (ou d'autres sous-unités) utilisés comme porteurs de substances actives, par ex. des radio-isotopes, des toxines, des cytostatiques, des cytokines ou des cellules. L'activité immunologique de ces anticorps est alors sans importance. Les effets qu'ils développent sont ceux de la substance qu'ils transportent (Pastan et al., 2006).

Les anticorps monoclonaux conjugués avec l'indium¹¹¹ ou le technetium⁹⁹ sont déjà utilisés dans le diagnostic du cancer. Les radio-isotopes comme l'iode¹³¹, l'itrium⁹⁰ et le venium¹⁸⁶ paraissent très prometteurs dans l'optique des applications thérapeutiques.

La fixation de l'isotope à l'anticorps permet d'appliquer un rayonnement relativement concentré sur le tissu tumoral. L'un des principaux avantages thérapeutiques de la radio-immunothérapie par rayons bêta est que le rayonnement pénètre de plusieurs millimètres dans la tumeur. Il n'est donc pas nécessaire que l'antigène cible ne soit exprimé dans chaque cellule tumorale (Ochsenbein, 2008).

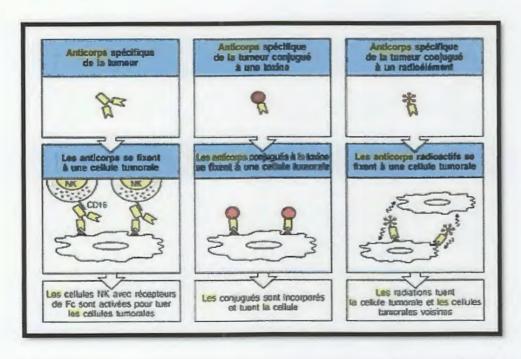


Fig.3.3. Mécanismes d'action des anticorps monoclonaux (Janeway et al., 2009)

3.4. Immunothérapie cellulaire adoptive

L'immunothérapie adoptive consiste à manipuler des cellules effectrices du système immunitaire en dehors de l'organisme puis à les injecter au patient (Mortier et al., 2004). Les cellules T, les macrophages, les cellules NK ont été utilisées dans ce type d'approche (Paul et Etienne, 2002).

3.4.1. Les cellules T et TIL

Les lymphocytes T infiltrant la tumeur (TIL: tumor infiltrating lymphocytes) présentent à leur surface des récepteurs à l'IL-2, qui facilitent leur multiplication in vitro en présence de cette cytokine (Mortier et al., 2004).

Dans cette approche, un nodule tumoral est enlevé et les cellules tumorales sont dissociées par des enzymes. Les cellules dissociées sont cultivées en présence d'IL2 ce traitement provoque la mort des cellules cancéreuses et la prolifération des TIL. Qui ont déjà été en contact avec les cellules tumorales. Les TIL sont ensuite réinjectés au patient par voie veineuse en même temps que l'IL-2, environ 34% des patient atteints de mélanome a un stade avance ayant reçu un traitement par TIL ont obtenu une régression tumorale partielle ou complète (Kierszenbaum, 2002).

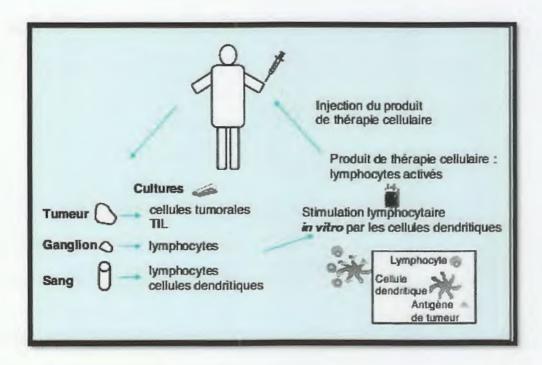


Fig.3.4. Préparation du produit de thérapie cellulaire. (Bouet et Catros, 2004).

3.4.1.1. Les limites de cette approche

Il est impossible de connaître le nombre exact de TIL spécifiques de tumeurs qui étaient réellement injectés dans ces essais, et leur capacité de migration dans la tumeur, puisque ces cellules étaient administrées par voie intraveineuse, donc a distance de la tumeur (Dudley et al., 2002).

3.4.2. Les Cellules NK et LAK

Les cellules NK (Natural Killer) dérivant du sang périphérique ont le potentiel de (Winter et Fox, 1999) lyser des cellules du soi, telles les cellules tumorales. Cette cytotoxicité s'exerce sans reconnaissance spécifique d'antigène par des mécanismes très variés (sécrétion d'IFN-γ, voie perforine /granzyme, voie Fas/FasL). Ces différentes propriétés font des cellules NK d'excellentes candidates pour des stratégies d'immunothérapie anti-tumorale (Mortier et al., 2004).

Après stimulation in vitro avec une forte dose d'IL-2, les cellules NK représentent la population majoritaire des cellules tueuses activées par lymphokine (LAK: lymphokine activated killer) (Lai et al., 1996) qui sont ensuite réinjectées au patient. Ces mêmes cellules peuvent également être obtenues in vivo par l'administration systémique d'IL-2 et/ou d'IFN-α (Mortier et al., 2004).

L'efficacité d'une thérapie fondée sur l'administration combinée de LAK et d'IL-2 a été évaluée chez des patients atteints de cancers du poumon. Ce traitement permet une augmentation de la médiane de survie de 7 ans par rapport à un traitement par chimiothérapie et radiothérapie (Winter et Fox, 1999).

3.4.2.1. Les limites de cette approche

Les résultats ne sont restés que partiellement convaincants, car aucune étude n'a pu clairement établir le bénéfice thérapeutique des LAK. A cette faible reproductibilité doit s'ajouter la toxicité limitante de l'IL-2 à forte dose, rendant difficile une utilisation thérapeutique plus systématique de cette association LAK plus IL-2 (Mortier et al., 2004).

3.4.3. Monocytes/Macrophages

L'activité cytotoxique des monocytes/macrophages à l'égard des cellules tumorales a été démontrée in vitro, après activation des macrophages par l'IFN-γ ou par des endotoxines bactériennes, telles que les lipopolysaccharides (LPS) (Fidler, 1985; Chokri et al., 1989).

L'idée d'utiliser des macrophages à des fins thérapeutiques, en particulier dans le cancer, a été suggérée par les résultats obtenus dans des modèles murins (Bartholeyns et al., 1988). La mise en place des premiers essais d'immunothérapie adoptive chez l'homme, a nécessité de développer et d'optimiser la production de macrophages humains activés.

Les monocytes humains, disponibles en large quantité dans le sang circulant, ont été les premiers précurseurs immatures utilisés en clinique, en thérapie anticancéreuse. Ces monocytes ont la capacité de se différencier en macrophages en présence de GM-CSF, et peuvent être activés in vitro par l'IFN-γ ou les LPS. Toutes les injections systémiques ou locales réalisées chez l'animal, puis chez l'homme, ont été remarquablement bien tolérées (Lopez et al., 1992).

Chez l'homme, le transfert adoptif de macrophages stimulés in vitro à l'aide d'IFN-γ et de lipopolysaccharide (LPS) à pour conséquence leur accumulation massive autour des métastases, mais ne permet pas d'induire d'effet anti-tumoral significatif (Paul et Etienne, 2002).

Conclusion

Références Bibliographiques

Conclusion

Le cancer est une maladie caractérisée par une prolifération cellulaire anormale au sein d'un tissu normal de l'organisme. Il représente la plus grande cause de mortalité, alors qu'il est l'une des maladies les plus étudiées. Les thérapies courantes mises en place contre le cancer relèvent souvent des effets trop limités.

Grâce à la compréhension du système immunitaire et les différents mécanismes de l'immunité antitumorale, l'immunothérapie offre de nombreuses stratégies de traitement contre le cancer, elle constitue l'espoir des millions des patients dans le monde. Il est devenu clair, à la lumière des résultats obtenus, que l'immunothérapie n'en est qu'à ses débuts et pourrait constituer à terme une révolution, mais de nombreuses étapes restent à franchir avant qu'elle ne prenne une vraie place dans l'abord thérapeutique du cancer. Les résultats cliniques encore décevants obtenus chez l'homme confirment la complexité du système tumoral. L'analyse dynamique et fonctionnelle du micro-environnement tumoral, dont notre connaissance aujourd'hui n'est que très hypothétique et fragmentaire, demeure un enjeu majeur pour les développements de l'immunothérapie.

Acuto O and Michel F. (2003). CD28-mediated co-stimulation: a quantitative support for TCR signalling. *Nat Rev Immunol*. 3: 939–351.

Aggarwal B B. (2003). Signalling pathways of the TNF superfamily: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol.* 3: 745-756.

Algarra I et Garcia-Lora A. (2004). The selection of tumor variants with altered expression of classical and nonclassical MHC class I molecules: implications for tumor immune escape. *Cancer Immunol Immunother*. 53: 904-910.

Amigorena S. (1999). Présentation antigénique par les cellules dendritiques. *Medcine sciences*. 15:931-938.

Appelbaum FR. (2006). Age and acute myeloid leukemia. Blood. 107: 3481-3485.

Ayari Cherifa. (2012). Optimisation de l'immunothérapie non spécifique du cancer superficiel de la vessie. *Université Laval Québec*. PP : 31-36.

Bach F J et Chatenoud L. (2005). Le système immunitaire en action In : Immunologie. 4^e ed. Médecine sciences Flammarion. PP: 195-224.

Barcellos-Hoff M H, Park C et Wright EG. (2005). Radiation and the microenvironment-tumorigenesis and therapy. *Nat. Rev Cancer*.5: 867-875.

Barry M and Bleackley R C. (2002). Cytotoxic T lymphocytes: all roads lead to death. *Nat Rev Immunol*. 2: 401-409.

Barski G, Sorienils S et cornfert F. (1960). Production of cells of a hybrid mature in culturs in vitro of 2 cellular strains in combinition. C. R. Hebd. Seances Acad. Sci. 251: 1825-1827.

Barth R J et Mule J J. (1991). Interferon gamma and tumor necrosis factor have a role in tumor regressions mediated by murine CD8+ tumorinfiltrating lymphocytes. *J Exp Med.* 173: 647-658.

Bartholeyns J, Lombard Y et Poindron P. (1988). Immunotherapy of murine sarcoma by adoptive transfer of resident peritoneal macrophages proliferating in culture. *Anticancer Res.* 8: 145-151.

Belli F, testori A et Rivoltini L. (2002). Vaccination of metastatic melanoma patients with autologous tumor-derived heat shock protein peptidecomplex-96 (oncophage): clinical and immunological findings. *J Clin Oncol.* 20: 4169–4180.

Belman N, Bonnem EM et Harvey HA. (1996). Phase I trial of recombinant platelet factor 4 (rPF4) in patients with advanced colorectal carcinoma. *Invest New Drugs.* 14: 387–389.

Bertrand Allard. (2012). Production et caracterisation d'anticorps polyclonaux et monoclonaux ciblant les recepteurs des endothelines en vue d'une immunothérapie des cancers. *Université Paris-sud11*. PP: 20-22.

Berzofsky J, terabe M et Oh S. (2004). Progress on new vaccine strategies for the immunotherapy and prevention of cancer. J Clin. Invest. 113: 1515–1525.

Bettinotti MP, Kim CJ et Lee KH. (1998). Stringent allele/epitope requirements for MART-1/MelanA immunodominance: implications for peptide-based immunotherapy. *J Immunol*. 161: 877-889.

Blay JY, Thomachot MC et Alberti L. (2000). Cancer immunotherapy: new approaches. Bull Cancer. 87: 97–106.

Bocchia M, Gentili S et Abruzzese E. (2005). Effect of a p210 multipeptide vaccine associated with imatinib or interferon in patients with chronic myeloid leukaemia and persistent residual disease: a multicentre observational trial. *Lancet*. 365: 657–362.

Boczkowski D, Nair S et Snyder D. (1996). Determinants and mechanisms of human immune responses to bee venom phospholipase A2. *J Exp Med*. 184: 465–472.

Boehm U et Klamp T. (1997). Cellular responses to interferon-gamma. Annu Rev Immunol 15: 749-795.

Bouet F et Catros V. (2004). Réponse immunitaire anti-tumorale : nouvelles perspectives dans le traitement du carcinome à cellules rénales. *Ann Biol clin*. 62 : 257-268.

Bouet F et Catros V. (2004). Réponse immunitaire antitumorale : nouvelles perspectives dans le traitement du carcinome à cellules rénales. Revue générale. 62 : 257-268.

Boulianne C, Hozumi N et shulman MJ. (1984). Production of functional chimaeric mouse/human antibody. *Nature*. 312: 643-646.

Brenner MK, Heslop H et Krance R. (2000). Phase I study of chemokine and cytokine genemodified autologous neuroblastoma cells for treatment of relapsed/refractory neuroblastoma using an adenoviral vector. *Hum Gene Ther*. 11: 1477–1488.

Buelens C, Bartholome EJ, et Amraoui Z. (2002). Interleukin-3 and interferon beta cooperate to induce differentiation of monocytes into dendritic cells with potent helper T-cell stimulatory properties. *Blood*. 99: 993-998.

Carter PJ. (2006). Potent antibody therapeutics by design. Nat. Rev. Immunol. 6: 343-357.

Casadevall A et Pirofski LA. (2003). Antibody-mediated regulation of cellular immunity and the inflammatory response. *Trends Immunol*. 24: 474–478.

Catros V, Bouet F et Genetet N. (2003). Immunité anti-tumorale et thérapies cellulaires du cancer. Médecine sciences. 19:43-53.

Caux C. (1998). Pathways of development of human dendritic cells. Eur J Dermatol. 8: 375-384.

Cavazzano-calvo M, Hocein-Bey S, De Saint Basile G, Gross F. (2005). Gene therapy of human severe combines immunodefiency(scid)- x_1 disease. Science. 288: 669-672.

Chabner B A et Roberts T G Jr. (2005). Chemotherapy and the war on cancer. *Nature Reviews Cancer*. 5: 65-72.

Chambers C, Kuhns M et Egen J. (2001). CTLA-4-mediated inhibition in regulation of T cell responses: mechanisms and manipulation in tumor immunotherapy. *Annu Rev Immunol*. 19: 565–594.

Charmes P, Van Regenmortel M, Weiss E et Baty D. (2009). Therapeutic antibodies successes, limitations and hopes for the future. *Brj Pharmacol*. 158: 220-233.

Chen PW, Ullrich SE et Ananthaswamy HN. (1994). Presentation of endogenous tumor antigens to CD4+ T lymphocytes by murine melanoma cells transfected with major histocompatibility complex class II genes. *J Leukoc Biol.* 56: 469–474.

Chokri M, Freudenberg M et Galanos C. (1989). Antitumoral effects of lipopolysaccharides, tumor necrosis factor, interferon and activated macrophages: synergism and tissue distribution. *Anticancer Res.* 9: 1185-1190.

Chouaib S, Asselin-Paturel C et Mami-Chouaib F. (1997). The hosttumor immune conflict: from immunosuppression to resistance and destruction. *Immunol Today*. 18: 493-497.

Cormier J, Salgaller M et Prevette T. (1997). Enhancement of cellular immunity in melanoma patients immunized with a peptide from MART-1/Melan-A. Cancer J Sci Am. 3: 37-44.

Cosimi AB, Burton RC, Colvin RB, goldstein G, Delmonico FL, Laquaglia MP, tolkoff-rubin N, Rubin RH, Herrin JT et Russell PS. (1981). Treatment of acute renal allograft rejection with OKT3 monoclonal antibody transplantation. 32: 535-539.

Coughlin C M et Salhany K E. (1998). Tumor cell responses to IFN gamma affect tumorigenicity and response to IL-12 therapy and antiangiogenesis. *Immunity*. 9: 25-34.

Coulon V, Ravaud A et Huet S. (1997). In vitro production of human antigen presenting cells issued from bone marrow of patients with cancer. *Hematol Cell Ther*. 39: 237-244.

Delon J et Kaibuchi K. (2001). Exclusion of CD43 from the immunological synapse is mediated by phosphorylation-regulated relocation of the cytoskeletal adaptor moesin. *Immunity*. 15: 691-701.

Delve, Martin, Burton et Roitt. (2008). L'immunité anti-tumorale In: Fondements de l'immunologie. Traduction de la 7^e ed anglaise par Pierre Masson. De Boeck. PP: 384-409.

Denysenko T, Gennero L et Roos MA. (2010). Glioblastoma cancer stem cells: heterogeneity, microenvironment and related therapeutic strategies. Cell Biochem Funct. 28: 343–351.

Derre L et Corvaisier M. (2006). Expression and release of HLA-E by melanoma cells and melanocytes: potential impact on the response of cytotoxic effector cells. *J Immunol*. 177: 3100-3107.

Dhodapkar MV, Steinman RM and Krasovsky J. (2001). Antigen-spécifique inhibition of effector T cell function in humans after injection of immature dendritic cells. *J Exp Med.* 193: 233-238.

Dimitiri M. (2006). Aspect fondamentaux du cancer In : Étude de nouvelles cibles moléculaires de cancer broncho -pulmonaire non à petites cellules pharmaco modulées par des substances originales naturelles et synthétiques. *Université de NANTES*. PP : 2-12.

Disis ML, Gralow JR, Bernhard H, Hand SL, Rubin WD et Cheever MA. (1996). Peptide based, but not whole protein, vaccines elicit immunity to HER2/neuoncogenic self protein. *J Immunol*. 156: 3151-3158.

Dudley ME, Wunderlich JR et Yang JC. (2002). A phase I study of nonmyeloablative chemotherapy and adoptive transfer of autologous tumor antigen-specific T lymphocytes in patients with metastatic melanoma. *J Immunother*. 25: 243-251.

Dunn GP, Old LJ et Schreiber RD. (2004). The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity.* 21: 137-148.

Egen J G and Allison J P. (2002). Cytotoxic T lymphocyte antigen-4accumulation in the immunological synapse is regulated by TCR signal strength. *Immunity*. 16: 23-35.

El Hage F, Rifai S, Meslin F, Mami F et Chouaib S. (2008). Réponse immune et cancer. Bulltin du cancer. 95: 57-67.

Eymard JC. (2008). Innovation thérapeutique dans le cancer du sein et de prostate : de la tentative d'optimisation d'une stratégie thérapeutique conventionnelle à l'exploration d'un nouveau concept d'immunothérapie cellulaire. UFR Médecine. PP : 1-24.

Fidler IJ. (1985). Macrophages and metastasis - a biological approach to cancer therapy. *Cancer Res.* 45: 4714-4726.

Flynn S and Stockinger B. (2003). Tumor and CD4 T-cell interactions: tumor escape as result of reciprocal inactivation. *Blood*. 101: 4472–4478.

Fong L and Engleman E. (2000). Dendritic cells in cancer immunotherapy. Annu. Rev. Immunol. 18: 245–273.

Forni G, Cavallo F et Consalvo M. (1995). Molecular approaches to cancer immunotherapy. Cytokines Mol Ther. 1: 225-248.

Fransen L et Van der Heyden J. (1986). Recombinant tumor necrosis factor: its effect and its synergism with interferon-gamma on a variety of normal and transformed human cell lines. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 22: 419-426.

Garrido F, Ruiz-Cabello F et Cabrera T. (1997). Implications for immunosurveillance of altered HLA class I phenotypes in human tumours. *Immunol Today*. 18: 89-95.

Gelderman KA, Tomlinson S, Ross GD et Gorter A. (2004). Complement function in mAbmediated cancer immunotherapy. *Trends Immunol*. 25: 158–164.

Gilboa E. (1999). The makings of a tumor rejection antigen. Immunity. 11: 263-270.

Gjertsen M, Buanes T et Rosseland A. (2001). Intradermal ras peptide vaccination with granulocyte-macrophage colony- stimulating factor as adjuvant: Clinical and immunological responses in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Int J Cancer*. 92: 441–450.

Glennie M J and Johnson P W. (2000). Clinical trials of antibody therapy. *Immunol today*.21: 403-410.

Godfery DI, Hammoud KJ, Poulton LD, Smyth MJ and Baxter AG. (2000). NKT cells: facts, functions and fallacies. *Immunol Today*. 21: 573-583.

Gong J, Apostolopoulos V et Chen D. (2000). Selection and characterization of MUC1-specific CD8+ T cells from MUC1 transgenic mice immunized with dendritic-carcinoma fusion cells. *Immunology*. 101: 316-324.

Green J, Noel P et Sperling A. (1994). Absence of B7-dependent responses in CD28-deficient mice *Immunity*. 1: 501–508.

Greenberg PD. (1991). Adoptive T cell therapy of tumors: mechanisms operative in the recognition and elimination of tumor cells. *Adv Immunol*. 49: 281-355.

Groh V, Rhinehart R, Randolph HJ, Topp MS and Spies T. (2001). Costimulation of CD8 alpha-beta T cells by NKG2D via engagement by Mic induced on virus infected cells. *Nat Immunol*. 2: 255-260.

Groux H. (2001). An overview of regulatory T cells. Microbes et infection. 3: 883-889.

Hall J et Angele S. (1999). Radiation, DNA damage and cancer. *Molecular Medecin Today*. 5: 157-164.

Hatanpaa KJ, Burma S, Zhao D et Habib AA. (2010). Epidermal growth factor- receptor in glioma: signal transduction, neuropathology, imaging, and radioresistance. *Neoplasia*. 12: 675–684.

Heinzer H, Huland E et Huland H. (2002). Regional immunotherapy of metastatic renal cell carcinoma. *Urologe A*. 41: 239-248.

Hock RA, Reynolds BD et Tucker-McClung CL. (1995). Human class II major histocompatibility complex gene transfer into murine neuroblastoma leads to loss of tumorigenicity, immunity against subsequent tumor challenge and elimination of microscopic preestablished tumors. *J Immunother Emphasis Tumor Immunol*. 17: 12-8.

Hui K, Grosveld F et Festenstein H. (1984). Rejection of transplantable AKR leukaemia cells following MHC DNA-mediated cell transformation. *Nature*. 311: 750–752.

Hung K, Hayashi R et Lafond-Walker A. (1998). The central role of CD4+ T cells in the antitumor immune response. *J Exp Med.* 188: 2357-2368.

Huppa J B and Davis M M. (2003). T-cell-antigen recognition and the immunological synapse. *Nat Rev Immunol.* 3: 973-983.

Hurley L H. (2002). DNA and its associated processes as targets for cancer therapy. *Nat. Rev Cancer.* 2: 188-200.

Hwang C et Sanda MG. (1999). Prospects and limitations of recombinant poxviruses for prostate cancer immunotherapy. Curr Opin Molecular Therapeutics. 1: 471–479.

Hwang WYK et Foote J. (2005). Immunogenicity of engineered antibodies methods. *Brj Pharmacol*. 36: 310.317.

Jager E, Gnjatic S et Nagata Y.(2000). Induction of primaryNY-ESO-1 immunity: CD8+ T lymphocyte and antibody responses in peptide-vaccinated patients withNYESO-1+ cancers. *Proc Natl Acad Sci USA*. 97: 12198–12203.

Jager E, Ringhoffer M, Altmannsberger M, Arand M, Karbach J et Jager D. (1997). Immunoselection in vivo: independant loss of MHC class I and melanocyte differentiation antigen expression in metastatic melanoma. *Int J Cancer*. 71: 142-147.

Janeway, Murphy, Travers et Walport. (2009). Manipulation de la réponse immunitaire In: Immunobiologie. 3^e ed. de Boeck. PP: 683-684.

Jian-Quing MI. (2005). Génération et mécanismes d'action anti-tumorale d'effecteurs lymphocytaires T CD4+ dans les lymphomes B malins. *Université Joseph Fourier – Grenoble*. PP: 15-43.

Johnson K G et Bromley S K. (2000). A supramolecular basis for CD45 tyrosine phosphatase regulation in sustained T cell activation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 97: 10138-10143.

Jones PT, Dear PH, Foot J, Neuberger MS et Winter G. (1986). Replacing the determining regions in a human antibody with those from a mouse. *Nature*, 321: 522-525.

Kanegane C, Sgadari C et Kanegane H. (1998). Contribution of the CXC chemokines IP-10 and Mig to the antitumor effects of IL-12. *J Leukoc Biol*. 64: 384–392.

Keene J A and Forman J. (1982). Helper activity is required for the in vivo generation of cytotoxic T lymphocytes. *J Exp Med.* 155: 768–782.

Kierszenbaum A l. (2002). Système immunitaire: immunothérapie anti-cancereuse In: Histologie et biologie cellulaire. de Boeck. PP: 297-298.

Kim C, Dessureault S et Gabrilovich I. (2002). Immunotherapy for melanoma. Cancer Control. 9: 22-30.

Kindt T J, Richard A, Goldsby et Osborne B A. (2008). Cancer et système immunitaire In : Immunologie : Le cours de janis kuby. 6^e ed. Dunod. PP : 535-556.

Knutson K, Schiffman K and Disis M. (2001). Immunization with a HER- 2/neu helper peptide vaccine generates of HER-2/neu CD8 T cell immunity in cancer patients. *J Clin Investig.* 107: 477–484.

Köhler G et Milstein. (1975). Continous cultures of fused cells secreting antibody of prefined specificity. *Nature*. 256: 495-497.

Kronenberg M and Gapin L. (2002). The unconventional lifestyle of NKT cells. *Nat Rev Immunol*. 2: 557-568.

Lai P, Rabinowich H et Crowley-Nowick PA. (1996). Alterations in expression and function of signal-transducing proteins in tumorassociated T and natural killer cells in patients with ovarian carcinoma. Clin Cancer Res. 2: 161–173.

Lee K M et Chuang E. (1998). Molecular basis of T cell inactivation by CTLA-4. Science 282: 2263-2266.

Lee P, Wang F et Kuniyoshi J. (2001). Effects of interleukin-12 on the immune response to a multipeptide vaccine for resected metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 19: 3836–3847.

Lenschow D, Walunas T L et Bluestone J. (1996). CD28/b7 system of T cell costimulation. Annu. Rev Immunol. 14: 233-258.

Lieberman J. (2003). The ABCs of granule-mediated cytotoxicity: new weapons in the arsenal. *Nat Rev Immunol.* 3: 361-370.

Littlefield J W. (1964). Selection of hybrids from matings of fibroblasts in vitro and their presumed recombonants. *Science*. 145: 709-710.

Lopez M, Fechtenbaum J et David B. (1992). Adoptive immunotherapy with activated macrophages grown in vitro from blood monocytes in cancer patients: a pilot study. J *Immunother*. 11: 209-217.

Lundin K, Hofgaard P et Omholt H. (2003). Therapeutic effect of idiotypespecific CD4+ T cells against B-cell lymphoma in the absence of antiidiotypic antibodies. *Blood.* 102: 605–612.

Mandelboim O, Vadai E et Fridkin M. (1995). Regression of established murine carcinoma metastases following vaccination with tumour-associated antigen peptides. *Nat Med.* 11: 1179–1183.

Mann J. (2002). Natural products in cancer chemotherapy: past, présent and future, *Nature Reviews Cancer*. 2: 143-148.

Mannel DN et Falk W. (1983). Interferon-gamma is required in activation of macrophages for tumor cytotoxicity. *Cell Immunol*. 79: 396–402.

Marchand M, Punt C et Aamdal S. (2003). Immunisation of metastatic cancer patients with MAGE-3 protein combined with adjuvant SBAS-2: a clinical report. Eur J Cancer. 39: 70–77.

Marchand M, van Baren N et Weynants P. (1999). Tumor regressions observed in patients with metastatic melanoma treated with an antigenic peptide encoded by gene MAGE-3 and presented by HLA-A1. *Int J Cancer*. 80: 219–230.

Marchand M, van Baren N et Weynants P. (1999). Tumor regressions observed in patients with metastatic melanoma treated with an antigenic peptide encoded by gene MAGE-3 and presented by HLA-A1. *Int J Cancer*. 80: 219–230.

Marshall JL, Hawkins MJ et Tsang KY. (1999). Phase I study in cancer patients of a replication-defective avipox recombinant vaccine that expresses human carcinoembryonic antigen. J Clin Oncol. 17: 332–337.

Miller R A et Maloney D G. (1982). Treatment of B-cell lymphoma with monoclonal antiidiotype antibody. N Engl J Med. 306: 517-522.

Morisson SL, Johnson MJ, Herzenberg LA et Oi VT. (1984). Chimeric human antibody molecules: mouse antigen-binding domains withe human constant domains. *Proceedings of the National Academy of sciences*. 81: 6851-6855.

Mortier L, Marchetti, Gordower L, Charbonnier-Hatzfleld AS, Toungouz, et Velu T. (2004). Approches thérapeutiques innovantes dans le mélanome. Rev Med Brux. 25: 153-159.

Mosmann TR, Li L and Sad S. (1997). Functions of CD8 T-cell subsets secreting different cytokine patterns. Seminars in Immunology. 9: 87–92.

Muderspach L, Wilczynski S et Roman L. (2000). A phase I trial of a human papillomavirus (HPV) peptide vaccine for women with high-grade cervical and vulvar intraepithelial neoplasia who are HPV 16 positive. *Clin Cancer Res.* 6: 3406–3416.

Nakamura JL. (2007). The epidermal growth factor receptor in malignant gliomas: pathogenesis and therapeutic implications. *Expert Opin Ther Targets*. 11: 463–472.

Nowell PC. (1976). The clonal evoluting of tumor cell populations. Sience. 1: 194: 23-28.

Ochsenbein AF. (2008). Anticorps monoclonaux comme substances thérapeutiques. Forum Med Suisse. 8: 140-143.

Orlandi R, Gissow DH, Jones PT et Winter G. (1989). Cloning immunoglobulin variable domains for expression by the polymerase chain reaction. *Proceedings of the National Academy of sciences*. 86:1 833-3837.

Papillon E, Fournet J et pierre-zarski J. (2001). Immunothérapie anti-tumoral et et tube digestif : immunothérapie spécifique par cellules dendritiques et intérêt potentiel des proteines de stress. Gastroentérologie clinique et biologique. 25 : 380-390.

.Parham P. (2003). Manipulation de la réponse immunitaire In : le système immunitaire. De boeck. PP : 327-371.

Parmiani G, Pilla L et Castelli C. (2003). Vaccination of patients with solid tumours. Annals of Oncology. 14: 817-824.

Pastan I, Hassan R, Fitzgerald DJ et Kreitman RJ. (2006). Immunotoxin therapy of cancer. Nat Rev Cancer. 6: 559–565.

Paul P et Rouas-Freiss. (1999). HLA-G: a tolerance molecule implicated in the escape of tumors from immunosurveillance. *Pathol Biol (Paris)*. 47: 766-770.

Paul S et Etienne R. (2002). Immunothérapie génique du cancer. Revue générale. 9:301-321

Pfizenmaier K et Bartsch H. (1985). Differential gamma-interferon response of human colon carcinoma cells: inhibition of proliferation and modulation of immunogenicity as independent effects of gamma interferon on tumor cell growth. *Cancer Res.* 45: 3503-3509.

Pietersz GA, Apostolopoulos V et McKenzie IF. (2000). Generation of cellular immune responses to antigenic tumor peptides. *Cell Mol Life Sci.* 57: 290–310.

Poehlein C H et Hu H M. (2003). TNF plays an essential role in tumor regression after adoptive transfer of perforin/IFN-gamma double knockout effector T cells. *J Immunol*. 170: 2004-2013.

Polyak K et Hahn WC. (2006). Roots and stems: stem cells in cancer. Nat Med. 12: 296–300.

Quintin-colonna F, Montier Y, Pere H, Sandoval F, Merillon N, Freyburger L, Adotevi O et Tartour E. (2009). Communication: immunothérapie des cancer. *Bull. Acad. Vét. France*. PP: 363-370.

Rees RC et Mian S. (1999). Selective MHC expression in tumours modulates adaptive and innate antitumour responses. Cancer Immunol Immunother. 48: 374–81.

Reilly R, Machiels J et Emens L. (2001). The collaboration of both humoral and cellular HER-2/neu-targeted immune responses is required for the complete eradication of HER-2/neu-expressing tumors. Cancer Res. 61: 880–883.

Ren R. (2005). Mechanisms of BCR-ABL in the pathogenesis of chronic myelogenous leukaemia. *Nat Rev Cancer*. 5: 172–183.

Restifo NP, Ying H et Hwang L. (2000). The promise of nucleic acid vaccines. Gene Ther.7: 89-92.

Ribas A, Butterfield L et Glaspy J. (2003). Current developments in cancer vaccines and cellular immunotherapy. *J Clin Oncol.* 21: 2415–2432.

Roetynck S, Baratin M, Vivier E et Ugolini S. (2006). Cellules natural killer et immunité innée contre le paludisme. *Médecine sciences*. 22 : 739-744.

Roitt I, Brostoff J et Male D. (2002). Immunologie des tumeurs In: Immunologie. de boeck. PP: 289-302.

Romagnani S. (1997). The Th1/Th2 paradigm. Immunol today. 18: 263–266.

Rosenberg S A, Yang J C et Schwartzentruber D J. (1998). Immunologic and therapeutic evaluation of a synthetic tumorassociated peptide vaccine for the treatment of patients with metastatic melanoma. *Nat. Med.* 4: 321–327.

Rosenberg S, Yang J et Schwartzentruber D. (1999). Impact of cytokine administration on the generation of antitumor reactivity in patients with metastatic melanoma receiving a peptide vaccine. *J Immunol*. 163: 1690–1695.

Rosenberg SA, Yang JC et Schwartzentruber DJ. (1998). Immunologic and therapeutic evaluation of a synthetic peptide vaccine for the treatment of patients with metastatic melanoma. *Nat Med.* 4: 321-327.

Sallusto F et Lenig D. (1999). Two subsets of memory T lymphocytes with distinct homing potentials and effector functions. *Nature*. 401: 708-712.

Sallusto F, Mackay CR et Lanzavecchia A. (2000). The role of chemokine receptors in primary, effector and memory immune responses. *Annu Rev Immunol.* 18: 593–620.

Sarrabayrouse G. (2007). Rôle régulateur des protéines Rho dans la réponse Immune antimélanome. L'université de Toulouse. PP: 3-25.

Savage ND et Kimzey S L. (2002). Polar redistribution of the sialoglycoprotein CD43: implications for T cell function. *Immunol.* 168: 3740-3746.

Scheibenbogen C, Schmittel A et Keilholz U. (2000). Phase II trial of vaccination with tyrosinase peptides and granulocyte-macrophage colonystimulating factor in patients with metastatic melanoma. *J Immunother*. 23: 275–281.

Schleinitz N, Dignat GF et Sampol J. (2002). Les cellules naturel killer. Revue française des laboratoires. 341 : 23-30.

Schwartz RH. (1992). Costimulation of T lymphocytes: the role of CD28, CTLA-4, and B7/BB1 in interleukin-2 production and immunotherapy. *Cell*. 71: 1065–1068.

Shahinian A, Pfeffer K et Lee K. (1993). Differential T cell costimulatory requirements in CD28-deficient mice. *J Immunol*. 261: 609–612.

Shankaran V, Ikeda H and Bruce AT. (2001). IFN-gamma and lymphocytes prevent primary tumour immunogenicity. *Nature*. 410: 1107-1111.

Sharma S, Stolina M et Luo J. (2000). Secondary lymphoid tissue chemokine mediates T cell-dependent antitumor responses in vivo. *J Immunol*. 164: 4558–4563.

Siegel R M et Chan F K. (2000). The multifaceted role of Fas signaling in immune cell homeostasis and autoimmunity. *Nat Immunol*. 1: 469-474.

Sirard JC, Niedergang F et Kraehenbuhl JP. (1999). Live attenuated Salmonella: a paradigm of mucosal vaccines. *Immunol Rev.* 171: 5–26.

Smyth MJ, Godfrey DI et Trapani JA. (2001). A fresh look at tumor immunosurveillance and immunotherapy. *Nature Immunology*.2: 293-299.

Spada FM, Grant EP and Peters PJ. (2000). Self-recognition of CD1 by gamma/delta T cells: implication for innate immunity. *J Exp Med.* 191:937-948.

Spiotto MT, Yu P,Rowley DA, Nishimura MI, Meredith SC et Gajewski TF. (2002). Increasing tumor antigen expression overcomes "ignorance" to solid tumors via crosspresentation by bone marrow-derived stromal cells. *Immunity*. 17: 737-747.

Toes R, Ossendorp F et Offringa R. (1999). CD4 T cells and their role in antitumor immune responses. *J Exp Med*. 189: 753-756.

Wahl WL, Strome SE et Nabel GJ. (1995). Generation of therapeutic T-lymphocytes after in vivo tumor transfection with an allogeneic class I major histocompatibility complex gene. J Immunother Emphasis Tumor Immunol. 17: 1–11.

Wang F, Bade E et Kuniyoshi C. (1999). Phase I trial of a MART-1 peptide vaccine with incomplete freundŠs adjuvant for resected high-risk melanoma. *Clinical Cancer Research*.5: 2756–2765.

Wang R F. (2001). The role of MHC class II-restricted tumor antigens and CD4+ T cells in antitumor immunity. *trends Immunol*. 22: 269–276.

Wells A, Gudmundsdottir H et Turka L. (1997). Following the fate of individual T cells throughout activation and clonal expansion, signals from T cell receptor and CD28 differentially regulate the induction and duration of aproliferative response. *J Clin Invest*. 100: 3173–3183.

Williamson B D et Carswell E A. (1983). Human tumor necrosis factor produced by human B-cell lines: synergistic cytotoxic interaction with human interferon. *Proc Natl Acad Sci USA*. 80: 5397-5401.

Winter H et Fox BA. (1999). Adoptive cellular immunotherapy of cancer. Curr Opin Molecular Therapeutics. 1: 89-97.

Wogan G N, Hecht S S, Felton J S, Conney AH et Loeb L A. (2004). Environmental and chemical carcinogenesis. Seminars in Cancer Biology. 14: 473-486.

Xiao-Fei W. (2007). Identification d'épitopes T CD4+ d'antigènes tumoraux. *Institut national agronomique Paris-Grigron*. PP: 59-93.

Zitvogel L et Faure F. (1999). L'immunité antitumorale : des concepts à l'immunothérapie active spécifique. *médecine/sciences*. 15 : 9349-9399.

Zitvogel L, Mayordomo JI, Tjandrawan, DeLeo AB, Clarke MR et Lotze MT. (1996). Therapy of murine tumors with peptide-pulsed dendritic cells: dependance on T cells, B7 costimulation, and T helper cell 1-associated cytokines. *J Exp Med.* 183: 87-97.

Glossaire

Aflatoxine B₁: est une mycotoxine produite par des champignons proliférant sur des graines conservées en atmosphère chaude et humide. Elle est nuisible aussi bien chez l'homme que chez l'animal, et possède un pouvoir cancérigène élevé. Elle fut découverte en 1960 en Angleterre.

Allogénique : se réfère à deux individus de la même espèce qui sont génétiquement différent.

Anergie : état de non-réactivité à un antigène. On dit que les sujets sont anergique lorsqu'ils ne peuvent pas produire de réactions d'hypersensibilité retardée à la suite de l'inculation d'un antigène. Les cellules T et B sont dites anergiques lorsqu'elles sont incapables de répondre à leur antigène spécifique.

Antigène carcino-embryonnaire : glycoprotéine de grande taille produite par des cellules épithéliales et dont l'expression est augmentée dans les cellules en division.

Antigènes tumoraux : composants de la surface des cellules tumorales qui peuvent induire une réponse immunitaire chez les malades.

Appoptose : une forme de mort cellulaire par laquelle les cellules destinées à être tuées sont amenées à se dégrader elles mêmes de manière ordonnée par un mécanisme interne appelée aussi mort cellulaire programmée.

Auto-immunité: immunité adaptative spécifique des antigènes du soi.

Cancer: maladies causées par une prolifération cellulaire anormale et envahissante.

Carcinogènes: agents physiques ou chimiques qui augmentent le risque de cancer.

Carcinome: tumeur venant de tissu endo- ou ectodermiques.

Cytokines : protéines fabriquées par les cellules qui modifient le comportement d'autres cellules; les cytokines produites par les lymphocytes sont souvent appelées lymphokines ou interleukines (abréviation IL). Les cytokines se lient à des récepteurs spécifiques sur leurs cellules cibles.

Epitope: partie d'une molécule antigénique qui se lie à l'anticorps ou qui peut fournir le peptide se liant au CMH et qui peut ainsi être reconnu par le récepteur des cellules T. Appelé aussi déterminant antigénique.

Gènes suppresseures des tumeurs : gènes de protéines cellulaires dont la fonction est d'dempècher la cancérisation des cellules.

Granzymes : serine- estérases présentes dans les granules des cellules T cytotoxiques et apoptose. Appelées aussi fragmentine.

Homéostasie: équilibre entre prolifération et mort cellulaire.

Immumogénicité : capacité d'une substance à induire une réponse immunitaire dans des conditions données.

Immunosuppresseures: substances qui inhibent les réponses immunitaires adaptatives.

Interférones : diverses cytokines glycoprotéiques produites et sécrétées par certaines cellules qui induisent un état antiviral dans les autres cellules et contribuent à la régulation de la réponse immunitaire.

Lymphome de Burkih: est une tumeur lymphome non-hodgkinien qui provient de l'évolution maligne et de la prolifération de cellules lymphoïdes de type B. Elle est souvent d'origine virale. Classiquement, on définit trois variantes cliniques: La forme endémique, la forme associée à l'immunodéficience et la forme sporadique.

Lymphomes : tumeurs des lymphocytes qui prolifèrent dans les tissus lymphoïdes et dans d'autres tissus, mais n'entrent pas en grand nombre dans le sang.

Maligne : se dit d'une maladie présente un caractère grave et insidieux ou d'une tumeur susceptible de se généraliser et de provoquer la mort de malade.

Métastase : foyer de cellule cancéreuse, en rapport avec un cancer primitif mais développé à distance de ce dernier et sans continuité avec lui.

Mutation: modification d'une séquence d'ADN.

Myélomes (mélanomes): tumeurs des plasmocytes résidant dans la moille osseuse.

Nécrose: changement morphologique qui accompagne la mort des cellules individuelles ou des groupes des cellules et libère de grandes quantités de composants intracellulaires dans l'environnement, ce qui conduit à la désagrégation et à l'atrophie du tissu.

Neoangiogénèse : un processus décrivant la croissance de nouveau vaisseau sanguin (néovascularisation) à partir des vaisseaux sanguins préexistants.

Neuroblastomes : Le neuroblastome est la tumeur solide extra-crânienne la plus fréquente chez le jeune enfant. C'est un cancer touchant des cellules embryonnaires de la crête neurale qui constitue le système nerveux autonome sympathique. Le neuroblastome peut être associé à la maladie de Hirschsprung.

Oncogène : gène qui peut conférer aux cellules un état de prolifération intense, entrainant le déclenchement d'un cancer.

Papillomavirus: sont un groupe de petits virus à ADN. Ils sont très répandus dans la nature. Ils infectent de nombreux mammifères (humain, bovidés, canidés) et ont un tropisme particulier pour les kératinocytes des épithéliums malpighiens qu'ils soient kératinisés ou non. Ils peuvent également affecter d'autres groupes comme les oiseaux, les serpents et les tortues.

Perforine: une des protéines sécrétées par les cellules T cytotoxiques au contact de leurs cellules cibles. Elle forme des pores dans la membrane des cellules, ce qui contribue à leur mort.

Splenocytes: une splénocyte est une sorte de cellules sanguines trouvées dans le tissu splénique.

Tolérance: stade de non-réponse immunitaire à des antigènes particulaires ou à des groupes d'antigène. Typiquement, un organisme ne répond pas, ou encore est dit tolérant, aux antigènes du soi.

Tumeur : Prolifération cellulaire incontrôlé qui peut être bénigne et rester localisée ou maligne et envahissante.

· e	
	7
*	

Réaliser par :		Thème:	Date de soutenance :		
* Benlared	Amel	L'immunothérapie du			
. Gueham	Hayet	cancer: espoirs et	juin 2013		
Later Fal	nima	challenges			

ملخص

السرطان مرض معقد يمكن أن يؤثر على جميع الأنسجة وهو يتطور بسبب تراكم عدة طفرات على ADN نتيجة لعدة عوامل مختلفة.

يعمل الجهاز المناعي على القضاء على الخلايا السرطانية من خلال الاستجابة المناعية الطبيعية وقد يتعداها إلى الاستجابة المناعية النوعية.

تظهر الخلايا السرطانية عدة ميكانيزمات للإفلات من المراقبة المناعية مما يؤدي إلى فشل الجهاز المناعي في القضاء عليها.

يهدف العلاج المناعي للسرطان إلى الرفع من فعالية الجهاز المناعي وتخصص الخلايا المناعية وتوجيهها للقضاء على الخلايا السرطانية.

الكلمات المفتاحية:

السرطان، الجهاز المناعي، المراقبة المناعية، العلاج المناعي.

Résumé

Le cancer est une pathologie très complexe peut affecter tous les tissus. Elle se développe suite à l'accumulation de plusieurs mutations de l'ADN sous l'effet de facteurs divers.

Le système immunitaire fonctionne pour éliminer les cellules cancéreuses par la réponse immunitaire naturelle ou allé à la réponse immunitaire spécifique.

Les cellules cancéreuses apparaissent plusieurs mécanismes pour échapper à l'immunosurveillance, conduisant à une défaillance du système immunitaire pour les éliminer.

L'immunothérapie du cancer vise à accroitre l'efficacité du système immunitaire et la spécificité des cellules immunitaire et de les diriger a éliminer les cellules cancéreuses.

Mots clés:

Cancer, système immunitaire, immunosurveillance, immunothérapie.

Abstract

Cancer is a very complex disease can affect all tissues. It develops due to the accumulation of several DNA mutations as a result of various factors.

The immune system works to eliminate cancer cells by the innate immune response or go to the specific immune response.

Cancer cells appear several mechanisms to escape from immune surveillance, leading to a failure of the immune system to eliminate them.

Cancer immunotherapy aims to increase the effectiveness of the immune system and the specificity of immune cells inorder to eliminate cancer cells.

Keywords:

Cancer, immune system, immune surveillance, immunotherapy.

Encadré par : Melle Bensam M.